

**FORMATION D'HÉTÉROCYCLES AZOTÉS PAR CYCLISATION D'AMINOCARBÈNES DE CHROME SUR DES  
ALCÈNES ET EFFORTS VERS LA SYNTHÈSE DE LA CLAUSÉLANSINE C**

par

**Kevin Assouvie**

Thèse présentée au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de docteur ès sciences (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, juillet 2021

Le date d'acceptation de la version finale, 27 juillet 2021

*le jury a accepté la thèse de Monsieur Kevin Assouvie  
dans sa version finale.*

Professeur Claude Legault

Évaluateur interne

Département de chimie

Professeur Claude Spino

Directeur de recherche

Département de chimie

Professeur David Virieux

Évaluateur externe

Institut Charles Gerhardt Montpellier

Professeur Guillaume Bélanger

Évaluateur interne

Département de Chimie

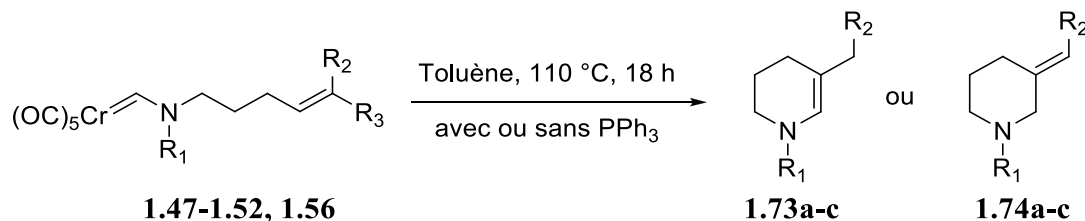
Professeur Jean-Philippe Bellenger

Président-rapporteur

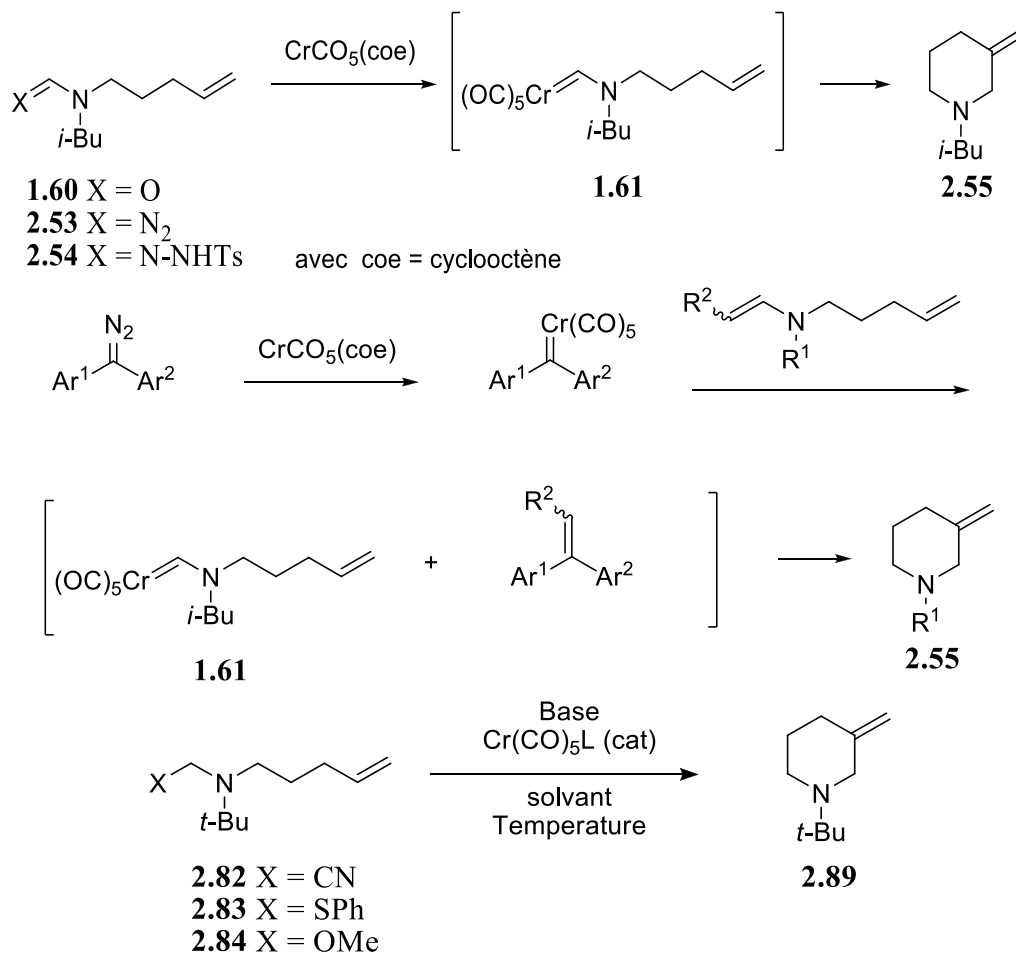
Département de chimie

## SOMMAIRE

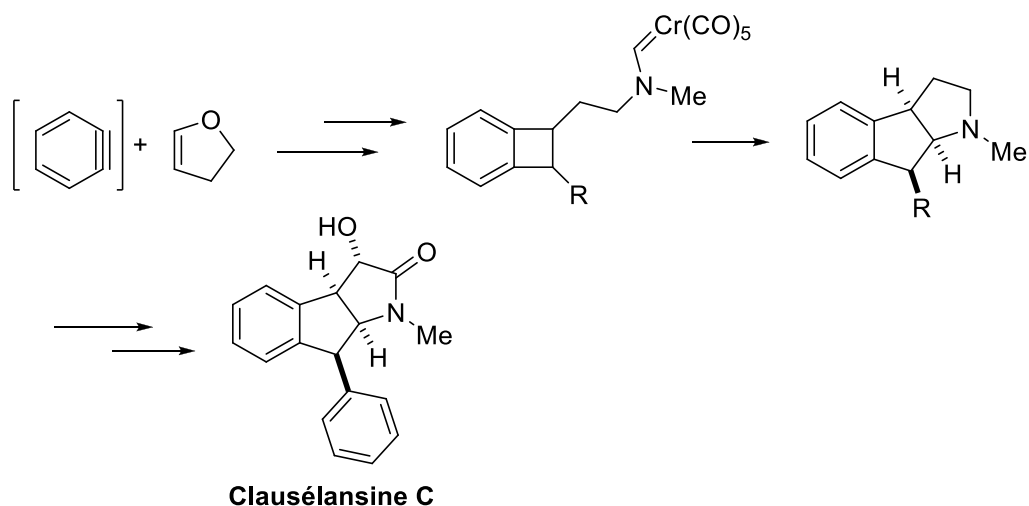
Le travail présenté dans cette thèse porte sur le développement de la réaction de cyclisation d'aminocarbènes de chrome sur un alcène conjugué ou non et sur les résultats qui en ont découlé.



Par la suite, les efforts pour générer un aminocarbène de chrome *in situ* utilisant une quantité catalytique de chrome sont décrits. Trois méthodologies différentes ont été utilisées, une passant par un intermédiaire aminodiazoïque intercepté par un complexe de chrome, la deuxième passant par une métathèse entre un carbène de chrome et une énamine et la dernière passant par un substitut de composé diazo.



Puis, nous décrivons la synthèse d'un substrat modèle pour le développement de l'étape clé dans la synthèse de la clausélansine C. Cette étape clé consiste en une cycloaddition [4+1] entre un aminocarbène de chrome et un orthoquinodiméthane, formé par ouverture électrocyclique d'un benzocyclobutène. Enfin, nous rapportons nos efforts vers la synthèse de l'alcaloïde Clausélansine C.



Mots clés : aminocarbènes de chromes, cyclisation, alcène conjugué et non conjugué, catalyse, aminodiaz, métathèse, enamine, carbénoïde, cycloaddition [4+1] formelle, ouverture électrocyclique, orthoquinodiméthane, clausélansine C



## REMERCIEMENTS

Je remercie le P<sup>r</sup> Claude Spino pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour ses conseils et pour avoir aidé avec la rédaction de cette thèse. Je remercie vivement les membres du jury pour leur labeur dans l'évaluation de cette thèse, leur collaboration est appréciée.

Je remercie le personnel de soutien : Jean-Marc Chapuzet, René Gagnon, François Rivard, Maurice Luc, Philippe Venne, pour toute l'aide apportée durant mon doctorat.

Je remercie mes collègues et amis du laboratoire du P<sup>r</sup> Claude Spino : Martin Déry pour les duos de karaoké et pour le démarrage du projet, Pascal Léveillé pour son aide précieuse à la préparation pour les séminaires et la défense de thèse, mais aussi pour les parties de Go et de jeux de société, Machhindra Gund pour toutes les discussions que l'on a eues et pour m'avoir aidé à pratiquer mon anglais, Samuel Aubert-Nicol pour m'avoir donné mon surnom légendaire que tout le monde connaît et pour les discussions dans la luncheonette.

Je remercie le trio des gars du laboratoire : Jean-Philippe Croisetière, Antony Labelle et Florian Legros pour les super idées novatrices comme le « cokestout » ou la création d'une page Facebook propre à notre laboratoire et, bien sûr, pour les discussions.

Je remercie aussi les nouveaux venus du laboratoire : Audrey Picard, Édouard Caron-Duval, Jacob Tremblay qui sont vraiment géniaux et qui ont des idées géniales et qui sont vraiment sympathiques.

Je remercie aussi Mathilde Grosset-Magagne, Quentin Wils et particulièrement Marine Latil qui, dans les derniers temps, m'a beaucoup aidé grâce aux discussions que l'on a eues et j'espère avoir pu t'aider aussi.

Je remercie aussi les étudiants du groupe du P<sup>r</sup> Guillaume Bélanger : Johanne Outin, Clémence Hauduc, Shawn Gallagher-Duval, Patrick Boissarie, Ludovic Deny, Nicolas Dalmasso, Jonathan Boudreault, Olivier Gagnon, Jean-Philippe Fontaine, Vincent Lapointe, Cloé Fortin et les étudiants du groupe du P<sup>r</sup> Claude Legault : Odile Moutounet, Vincent Guérin, Yoann Schneider, David Lemire, Robin Dagenais, Alicia Delory, Antoine Jobin-Deslauriers, Alain Ménard, Joanick Bourret, Léo Hall, Tommy Lussier et Raphaël Robidas pour toute l'aide apportée et de m'avoir aidé à passer de bons moments.

Je remercie aussi les membres des différents groupes de recherches.

Je remercie aussi les musiciens et le chef d'orchestre de l'OUS, mes amis du karaoké : Christopher Vallières, Lisa-Marie Beaudoin et leurs amis, les amis et la famille de David Lanneville et, bien sûr, David Lanneville pour m'avoir enduré durant toutes ces années, pour m'avoir fait découvrir le Québec et sa culture et de m'avoir fait grandir. Je remercie aussi mes parents pour m'avoir soutenu durant tout mon parcours et qui me soutiennent encore et qui me disent « tiembè raid, pa moli! »

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	I
REMERCIEMENTS .....	III
TABLE DES MATIÈRES .....	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	IX
LISTE DES TABLEAUX .....	X
LISTE DES FIGURES .....	XI
LISTE DES SCHÉMAS .....	XII
INTRODUCTION .....	1
I.1. Les carbènes .....	1
I.2. Les carbénoïdes .....	8
I.3. La réactivité des carbènes et des carbénoïdes .....	11
I.3.1 La cyclopropanation .....	11
I.3.2 L'insertion X-H .....	13
I.3.3 Le réarrangement de carbène .....	14
I.3.4 La formation d'ylures .....	15
I.4. Induction chirale .....	17
CHAPITRE 1 : CYCLISATION D'AMINOCARBÈNES DE CHROME AVEC UN ALCÈNE CONJUGÉ OU NON .....	19
1.1. Introduction .....	19
1.2. Résultats et discussion .....	26
1.2.1 Synthèse des substrats .....	26
1.2.2 Cyclisation des substrats en énamines ou homoénamines cycliques. ....	31
1.3. Conclusion .....	36
CHAPITRE 2 : EFFORTS VERS LA CYCLISATION D'AMINOCARBÈNES DE CHROME PRODUITS DE FAÇON CATALYTIQUE .....	38
2.1. Introduction .....	38
2.2. Effort vers les amino-composé diazoïque .....	46
2.3. Essai de métathèse de carbènes de chrome .....	50
2.4. Tentatives de cyclisation d'aminocarbène à l'aide de carbénoïde .....	54
2.5. Conclusion et perspectives .....	61

CHAPITRE 3 : VERS LA SYNTHÈSE DE LA CLAUSÉLANSINE C .....	63
3.1. Introduction .....	63
3.1.1. La clausélansine C .....	66
3.2. Méthodologie de synthèse développée .....	69
3.2.1. Synthèse du modèle 3.24 .....	71
3.3. Synthèse de la clausélansine C : les premières approches .....	75
3.3.1. Essai d'ouverture d'époxyde et de cyclisation subséquente .....	75
3.3.2. Cyclisation d'un anion sur un benzyne généré in situ .....	78
3.3.3. Benzocyclobutènes par contraction de cycles .....	81
3.3.4. Benzocyclobutènes par cycloaddition de types (2+2) assistée par un complexe de zirconium .....	83
3.3. Synthèse de la clausélansine C : L'approche finale .....	84
3.4. Conclusion .....	93
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	94
RÉFÉRENCES ET NOTES .....	97
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	103
Remarques générales .....	104
N-Isobutylformamide (1.59a) .....	105
N-(Cyclohexylmethyl)formamide (1.59b) .....	105
N-Isobutyl-N(4-penten-1-yl) formamide (1.60a) .....	106
N-(Cyclohexylmethyl)-N-(pent-4-enyl)formamide (1.60b) .....	106
But-3-en-1-ynyltriisopropylsilane (1.65) .....	107
(E)-N-isobutyl-N-(7-(triisopropylsilyl)hept-4-en-6-ynyl)formamide (1.66) .....	107
Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(4-penten-1-yl)amino)methylene]chromium(0) (1.61) .....	108
(E)-Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(5-methylcarboxy-4-penten-1-yl)methylene]chromium(0) (1.50) .....	109
(E)-Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(5-phenyl-4-penten-1-yl)methylene]chromium(0) (1.51) .....	110
Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(7-triisopropylsilyl-4-hepten-6-yn-1-yl)methylene]chromium(0) (1.52) .....	110
Methyl 2-(1-isobutyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (173a) .....	111
5-Benzyl-1-isobutyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173b) .....	112

1-Isobutyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173c)	112
(E)-N-Isobutyl-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazonamide (2.63a)	113
(E)-N-(Cyclohexylmethyl)-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazonamide (2.63b)	113
5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-one hydrazone (2.70)	114
5-Diazo-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene (2.18)	114
N-Isobutylpent-4-en-1-amine (2.71)	115
N-t-Butylpent-4-en-1-amine (2.85)	115
N-Isobutyl-N-(pent-4-enyl)pent-1-en-1-amine (2.68)	116
N-t-Butyl-N-cyanomethyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.81)	116
N-t-Butyl-N-phenylthiomethyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.82)	117
N-t-Butyl-N-methoxymethyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.83)	117
N 1-Bromophen-2-yloxirane (3.30)	117
1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-ol (3.31)	118
Benzocyclobuten-1(2H)-one (3.32)	119
(E)- + (Z)-Ethyl 2-(benzocyclobuten-1(2H)-ylidene)acetate (3.33)	119
2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethanol (3.34)	120
2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (3.35)	120
N-Methyl-N-2-(benzocyclobutanyl)ethan-1-ylformamide (3.36)	121
(E)-Pentacarbonyl[(N-(2-(1,2-dihydrocyclobutabenzen-1-yl)ethyl)-N-methyl)amino)methylene]chromium(0) (3.22)	121
1-Methyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydroindeno[2,1-b]pyrrole (3.24)	122
2-(2-Bromophenyl)-2-phenyloxirane (3.51)	123
Phenyl-(2-bromophen-1-yl)acetic acid (3.59)	123
Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylacrylate (3.73)	124
Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylpropanoate (3.74)	124
3-(2-bromophenyl)-3-phenylacrylonitrile (3.75)	125
3-(2-bromophenyl)-3-phenylpropanenitrile (3.76)	126
3-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (3.86)	126
2-bromo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (3.87)	127
3-phenyl-1H-inden-1-one (3.88)	127
(±)-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ol (3.107)	128

(±)-2-((1R,2S)-2-phenyl-1,2-dihydrocyclobutabenzen-1-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate (3.109)	128
(±)-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)-1-iodoethane (3.118)	129
(±)-N-Méthyl-N-2-(2-phénylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylformamide (3.119)	129
N-Methyl-N-(trimethylsilyl)formamide (3.115)	130
(E)-Pentacarbonyl[(N-méthyl)amino)méthylène]chromium(0) (3.110)	130
(±)-Pentacarbonyl[N-méthyl-N-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylamino]chromium(0) (3.111)	131
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS ET CARBONES.....	132
N-(Cyclohexylméthyl)formamide (1.59b)	133
N-Isobutyl-N(4-penten-1-yl) formamide (1.60a)	135
N-(Cyclohexylmethyl)-N-(pent-4-enyl)formamide (1.60b)	137
(E)-N-Isobutyl-N-(7-(triisopropylsilyl)hept-4-en-6-ynyl)formamide (1.66)	139
(E)-Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(4-penten-1-yl)amino)méthylène]chromium(0) (1.61)	141
Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(5-méthylcarboxy-4-penten-1-yl)amino)méthylène]chromium(0) (1.50)	142
Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(5-phenyl-4-penten-1-yl amino)méthylène]chromium(0) (1.51)	144
Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(7-triisopropylsilyl-4-hepten-6-yn-1-yl)amino)méthylène]chromium(0) (1.52)	146
Méthyl 2-(1-isobutyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (173a)	148
5-Benzyl-1-isobutyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173b)	150
1-Isobutyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173c)	152
(E)-N-isobutyl-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazonamide (2.63a)	154
(E)-N-(Cyclohexylmethyl)-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazonamide (2.63b)	156
N-Isobutylpent-4-en-1-amine (2.71)	158
N-t-Butylpent-4-en-1-amine (2.85)	160
N-Isobutyl-N-(pent-4-enyl)pent-1-en-1-amine (2.68)	162
N-t-Butyl-N-cyanométhyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.81)	163
N-t-Butyl-N-phenylthiométhyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.82)	165
N-t-Butyl-N-méthoxyméthyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.83)	167

1-Bromophen-2-yloxirane (3.30)	168
1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-ol (3.31)	170
Benzocyclobuten-1(2H)-one (3.32)	172
(E)-Ethyl 2-(benzocyclobuten-1(2H)-ylidene)acetate (3.33)	173
2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethanol (3.34)	174
2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (3.35)	176
N-Methyl-N-2-(benzocyclobutanyl)ethan-1-ylformamide (3.36)	178
(E)-Pentacarbonyl[(N-(2-(1,2-dihydrocyclobutabenzen-1-yl)ethyl)-N-methylamino)methylene]chromium(0) (3.22)	180
1-Methyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydroindeno[2,1-b]pyrrole (3.24)	182
2-(2-Bromophenyl)-2-phenyloxirane (3.51)	184
Phenyl-(2-bromophen-1-yl)acetic acid (3.59)	186
Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylacrylate (3.73)	188
Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylpropanoate (3.74)	190
3-(2-Bromophenyl)-3-phenylacrylonitrile (3.75)	192
3-(2-Bromophenyl)-3-phenylpropanenitrile (3.76)	194
3-Phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (3.86)	196
2-Bromo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (3.87)	197
(±)-2-(2-Phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ol (3.107)	198
(±)-2-((1R,2S)-2-Phenyl-1,2-dihydrocyclobutabenzen-1-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate (3.109)	200
(±)-2-(2-Phenylbenzocyclobutan-1-yl)-1-iodoethane (3.118)	202
(±)-N-Methyl-N-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylformamide (3.119)	204
N-Methyl-N-(trimethylsilyl)formamide (3.115)	206
(E)-Pentacarbonyl[(N-methylamino)methylene]chromium(0) (3.110)	207
(±)-Pentacarbonyl[N-methyl-N-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylamino]chromium(0) (3.111)	209

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle	Quant.	Quantitatif
CAN	Acétonitrile	Ph	Phényl
Ar	Aryle	P.D.	Produit de départ
Bn	Benzyl	<i>t</i> -	Tert-
Bu	Butyl	t.a.	Température ambiante
<i>c</i> -	Cyclo-	TBDPS	<i>t</i> -butyldiphénylsilyl
Coe	Cyclooctène	Tf	Trifluorométhanesulfonyl
Cp	Cyclopentadienyl	THF	Tétrahydrofurane
DCE	Dichloroéthane	TIPS	Triisopropylsilyl
DCM	Dichlorométhane	TMS	Triméthylsilyl
Dég.	Dégradation	Ts	Toluènesulfonyl
DMF	Diméthylformamide		
DMSO	Diméthylsulfoxyde		
e.d.	Excès diastéréoisomérique		
e.e	Excès énantiomérique		
Équiv.	Équivalents		
Et	Éthyl		
HMDS	Hexaméthylidisilazane		
<i>i</i> -	Iso-		
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque		
LDA	Diisopropylamidure de lithium		
Liq.	Liquide		
MCH	Méthylcyclohexane		
Me	Méthyl		
Mes	Mésityl		
Oct	Octyl		

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. Résultats des cyclisations des aminocarbènes de chrome <b>1.47-1.52</b> et <b>1.56</b> .....	32
Tableau 2.1. Résultats des réactions impliquant l'aminonitrile <b>2.82</b> , l'aminothioéther <b>2.83</b> , et l'aminoéther <b>2.84</b> .....	60
Tableau 3.1. Résultat des essais d'ouverture du tétrahydrofurane <b>3.102</b> .....	86
Tableau 3.2. Résultat des essais de cyclisation de l'aminocarbène de chrome <b>3.111</b> .....	92
Tableau A.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs. ....	104



## LISTE DES FIGURES

Figure I.1	1
Figure I.2	2
Figure I.3	2
Figure I.4	3
Figure 1.1	19
Figure 1.2	28
Figure 1.3	35
Figure 2.1	46
Figure 2.2	57
Figure 2.3	61
Figure 3.1	64
Figure 3.2 (photo du wampi prise par Vinayaraj)	66
Figure 3.3	66
Figure 3.4	68
Figure 3.5	70
Figure 3.6	92

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I.1	1
Schéma I.2	2
Schéma I.3	3
Schéma I.4	4
Schéma I.5	5
Schéma I.6	5
Schéma I.7	6
Schéma I.8	7
Schéma I.9	8
Schéma I.10	9
Schéma I.11	9
Schéma I.12	10
Schéma I.13	10
Schéma I.14	11
Schéma I.15	12
Schéma I.16	13
Schéma I.17	13
Schéma I.18	14
Schéma I.19	15
Schéma I.20	15
Schéma I.21	16
Schéma I.22	16
Schéma I.23	17
Schéma I.24	18
Schéma 1.1	20
Schéma 1.2	20
Schéma 1.3	21
Schéma 1.4	22
Schéma 1.5	22

Schéma 1.6	23
Schéma 1.7	23
Schéma 1.8	24
Schéma 1.9	24
Schéma 1.10	25
Schéma 1.11	26
Schéma 1.12	28
Schéma 1.13	29
Schéma 1.14	29
Schéma 1.15	30
Schéma 1.16	30
Schéma 1.17	31
Schéma 1.18	31
Schéma 1.19	31
Schéma 1.20	33
Schéma 1.21	34
Schéma 1.22	34
Schéma 1.23	35
Schéma 1.24	36
Schéma 2.1	39
Schéma 2.2	39
Schéma 2.3	41
Schéma 2.4	42
Schéma 2.5	43
Schéma 2.6	44
Schéma 2.7	44
Schéma 2.8	45
Schéma 2.9	47
Schéma 2.10	47
Schéma 2.11	48
Schéma 2.12	49
Schéma 2.13	49

Schéma 2.14	50
Schéma 2.15	50
Schéma 2.16	51
Schéma 2.17	52
Schéma 2.18	52
Schéma 2.19	53
Schéma 2.20	54
Schéma 2.21	55
Schéma 2.22	56
Schéma 2.23	57
Schéma 2.24	58
Schéma 2.25	59
Schéma 2.26	62
Schéma 3.1	64
Schéma 3.2	65
Schéma 3.3	67
Schéma 3.4	67
Schéma 3.5	68
Schéma 3.6	69
Schéma 3.7	69
Schéma 3.8	70
Schéma 3.9	71
Schéma 3.10	72
Schéma 3.11	72
Schéma 3.12	73
Schéma 3.13	73
Schéma 3.14a	74
Schéma 3.14b	75
Schéma 3.15	75
Schéma 3.16	76
Schéma 3.17	77
Schéma 3.18	77

Schéma 3.19	78
Schéma 3.20	78
Schéma 3.21	79
Schéma 3.22	79
Schéma 3.23	79
Schéma 3.24	80
Schéma 3.25	81
Schéma 3.26	81
Schéma 3.27	82
Schéma 3.28	82
Schéma 3.29	83
Schéma 3.30	84
Schéma 3.31	84
Schéma 3.32	85
Schéma 3.33	85
Schéma 3.34	86
Schéma 3.35	87
Schéma 3.36	87
Schéma 3.37	88
Schéma 3.38	89
Schéma 3.39	90
Schéma 3.40	91
Schéma CG.1	94
Schéma CG.2	95
Schéma CG.3	95

## INTRODUCTION

### I.1. Les carbènes

Les espèces chimiques réactives (comme les carbènes, les nitrènes, les espèces radicalaires, etc.) ont souvent été utilisées en chimie organique pour réaliser une étape complexe dans une synthèse qui aurait nécessité plusieurs étapes. Ces espèces réactives sont en général générées *in situ* car comme leur nom l'indique, elles sont réactives et sont difficiles à isoler : elles pourraient interagir avec plusieurs autres molécules incluant le solvant de réaction. Les espèces chimiques réactives auxquelles nous nous intéressons ici sont les carbènes de type Fisher.

Tout d'abord nous allons définir ce que sont les carbènes, quelles sont leurs particularités et dans quel contexte ils ont été utilisés.

Un carbène est une espèce chimique impliquant un carbone qui possède 6 électrons de valence, mais qui est neutre et qui n'a pas atteint l'octet, ce qui le rend particulièrement réactif (figure I.1). C'est pourquoi, la plupart du temps, ils vont être générés dans le milieu réactionnel. Le précurseur de carbène **I.2** est une espèce stable qui, elle, a une couche de valence complète. Cependant celui-ci possède un groupement chimique qui peut facilement être retiré dans certaines conditions réactionnelles pour donner le carbène (schéma I.1)<sup>1</sup>. Il arrive que le carbène puisse être suffisamment stable pour qu'il soit isolable, comme la molécule **I.3** (figure I.2)<sup>2</sup>. Ce qui la rend stable, c'est l'encombrement stérique autour du centre carbénique qui rend celui-ci peu réactif.

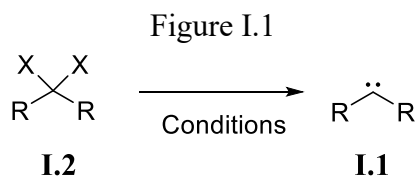
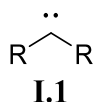
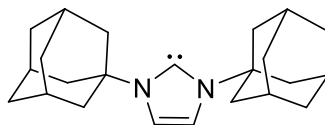


Schéma I.1



**I.3**

Figure I.2

Les carbènes peuvent être de deux types : les carbènes libres et les carbènes métalliques, aussi appelés carbénoïdes métalliques. Les carbènes libres sont souvent générés à partir d'espèces qui sont réactives comme les oxadiazolines, les diazirines, les espèces diazoïques, etc. (figure **I.3**). Les composés cités précédemment nécessitent souvent l'apport de chaleur ou de lumière pour produire le carbène. Il existe une autre manière de les générer par  $\alpha$ -élimination d'un groupe partant sur un composé halogéné. Par exemple, le bromoforme **I.4** donne le dibromocarbène **I.5** qui effectue une réaction subséquente avec le cyclohexène **I.6** pour donner un adduit de cycloaddition (2+1) **I.7** (schéma I.2).

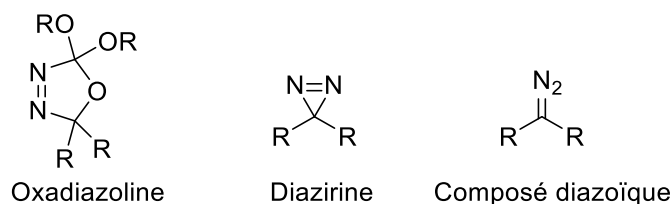


Figure I.3

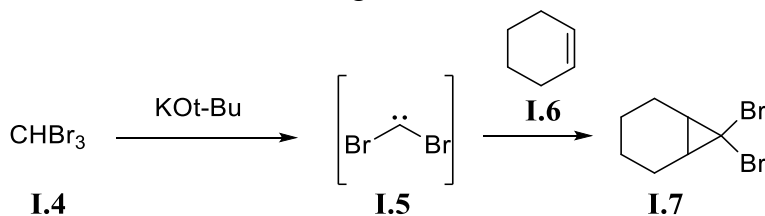


Schéma I.2

Au sein des carbènes libres, il existe deux états électroniques du carbène, qui influencent grandement la réactivité de celui-ci, soit l'état singulet et l'état triplet. La différence entre ces deux états est l'emplacement occupée par les électrons dans les orbitales. Par exemple, les carbènes à l'état singulet ont deux électrons appariés dans la même orbitale, ce qui laisse une orbitale p vacante qui peut accueillir deux électrons (figure I.4). Grâce à cette particularité orbitalaire, les groupements mésomères donneurs ou accepteurs peuvent participer à cette stabilisation (figure I.4). Ces carbènes peuvent réagir comme des

espèces nucléophiles ou électrophiles et sont représentés comme ayant à la fois une charge positive et négative sur le même carbone (schéma I.3). Il existe 5 groupes de carbènes de type singulet qui sont ceux qui contiennent soit deux groupements mésomères donneurs (+M/+M), soit deux groupements mésomères attracteurs (-M/-M), soit un groupement mésomère donneur et un groupement mésomère attracteur (+M/-M), soit un groupement mésomère donneur et un groupement spectateur (+M) et les cyclopropylidènes.

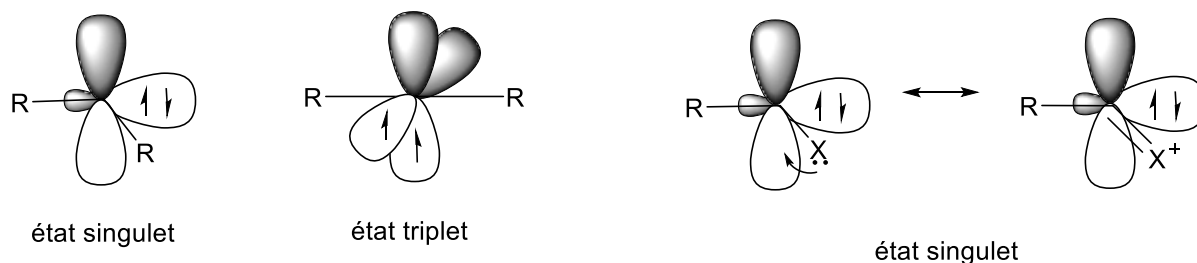


Figure I.4

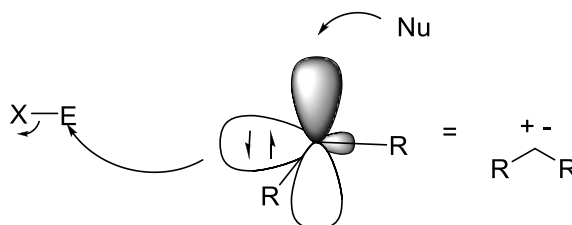
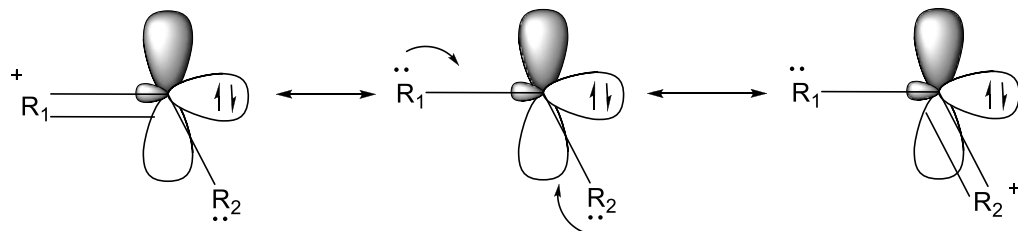


Schéma I.3

Appartenant à la catégorie (+M/+M), il y a les carbènes qui possèdent des amines, des oxygènes, des halogènes, des soufres ou des phosphines. Ces types de carbènes ont une géométrie de type coudé et les doublets non liants de l'hétéroatome stabilisent l'orbitale p vacante du carbène. La réaction entre ces carbènes et une double liaison donne en général des produits de cyclopropanations. Ces carbènes sont issus de la décomposition thermique de diazirines ou d'oxadiazolines, par exemple. Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) appartiennent à cette même catégorie : ils sont particulièrement stables et sont générés par déprotonation (schéma I.4).





Avec  $R_1, R_2 = \text{Cl, Br, F, I, SR, NR}_2, \text{PR}_2, \text{OR, ...}$

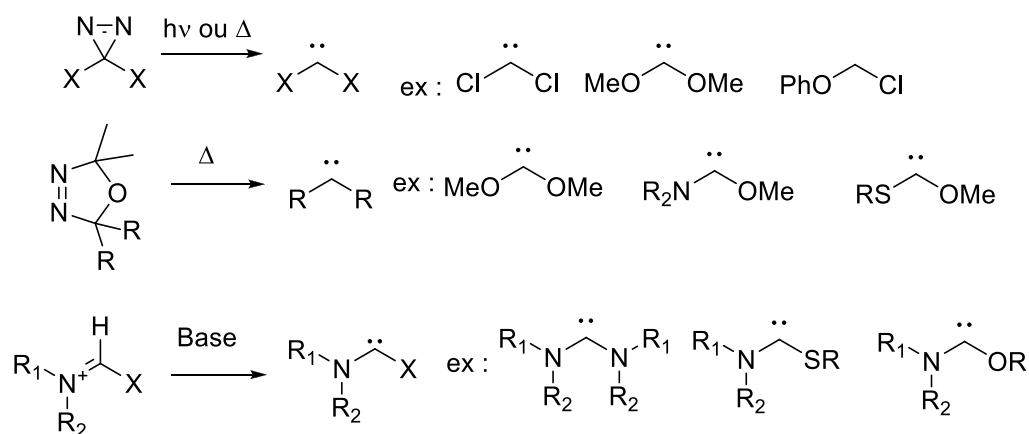


Schéma I.4

Dans la catégorie (-M/-M) il y a les carbènes qui possèdent deux groupements électroattracteurs comme des cétones, des esters, des nitriles ou des espèces fonctionnelles du bore. Ceux-ci ont normalement une géométrie plus linéaire et sont stabilisés par la donation des électrons du carbènes dans le système  $\pi$  du groupement électroattracteur ou dans l'orbitale p vacante de l'espèce de bore. Ces espèces sont très difficiles à isoler, elles sont générées *in situ* à partir de précurseurs comme **I.8**, et réagissent comme électrophiles face à des espèces très réactives comme les stannylènes (schéma I.5).<sup>1,3</sup>

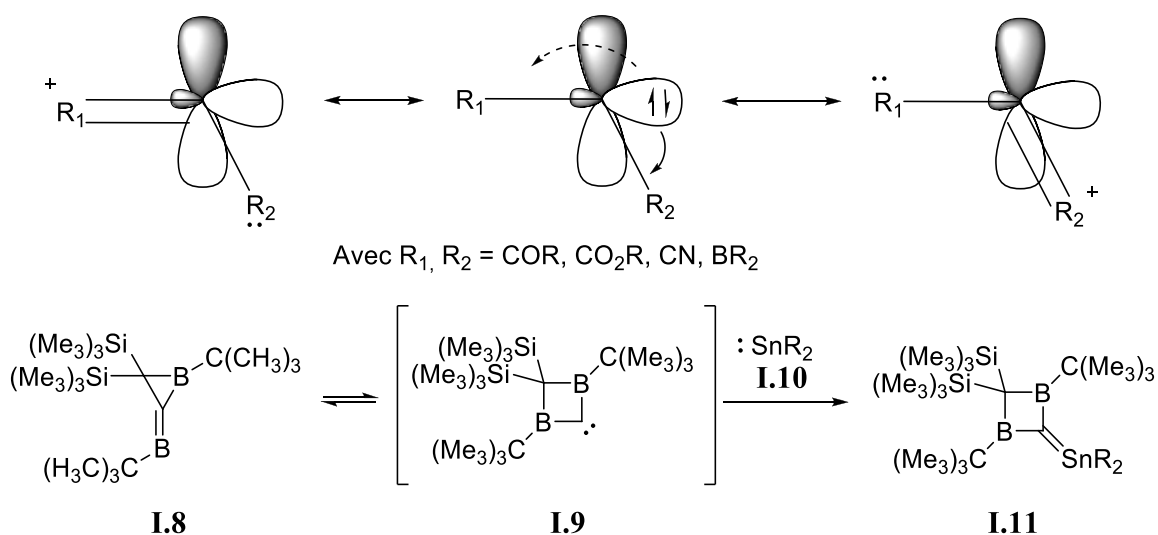


Schéma I.5

Dans la classe (+M/-M), il y a les carbènes qui possèdent à la fois un groupement électrodonneur et un groupement électroaccepteur ou attracteur par induction ou par résonance. Ces deux groupements stabilisent l'orbitale p vacante du carbène et l'orbitale pleine du carbène. Ils ont une géométrie quasi linéaire et sont produits par dégradation photochimique et thermique de diazirines **I.12** ou de l'espèce diazoïque **I.14** correspondant pour donner des alcoxycyanocarbènes **I.13** et des phosphinophosphonocarbènes **I.15** (schéma I.6).<sup>1,4</sup>

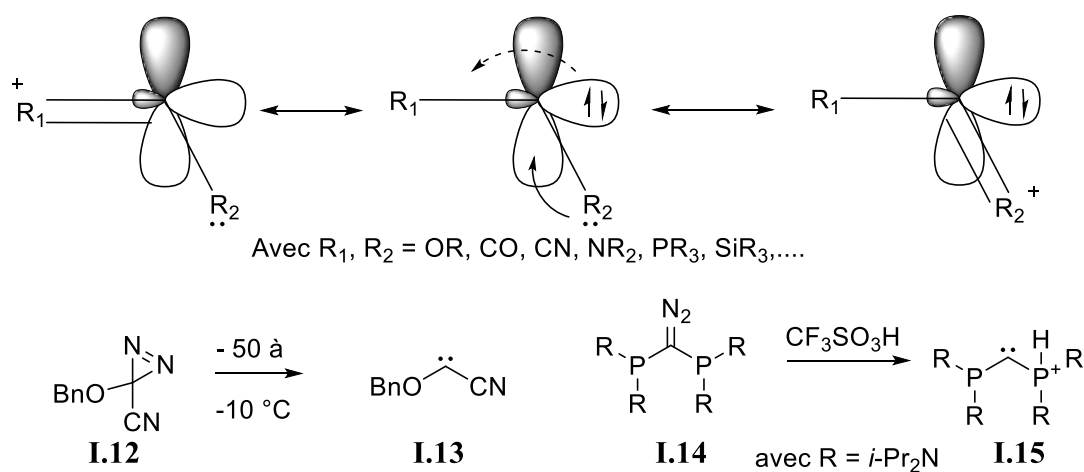


Schéma I.6

Dans la classe (+M), il y a les alkylaminocarbènes **I.17**, silylaminocarbènes **I.19** et les fluoroalkylphosphinocarbènes **I.21** qui possèdent un groupement électrodonneur qui stabilise l'orbitale p vacante du carbène et l'autre groupe est neutre et spectateur. Ils ont généralement une géométrie coudée. Ils sont générés par la déprotonation d'un ion iminium **I.16** dans le cas des alkylaminocarbènes **I.17**, par réaction entre un aminophosphinocarbène et l'anion d'un trialkylsilane pour les silylaminocarbènes **I.19** et par photolyse d'une espèce diazoïque **I.20** correspondant pour les fluoroalkylphosphinocarbènes **I.21** (schéma I.7).<sup>1,5</sup>

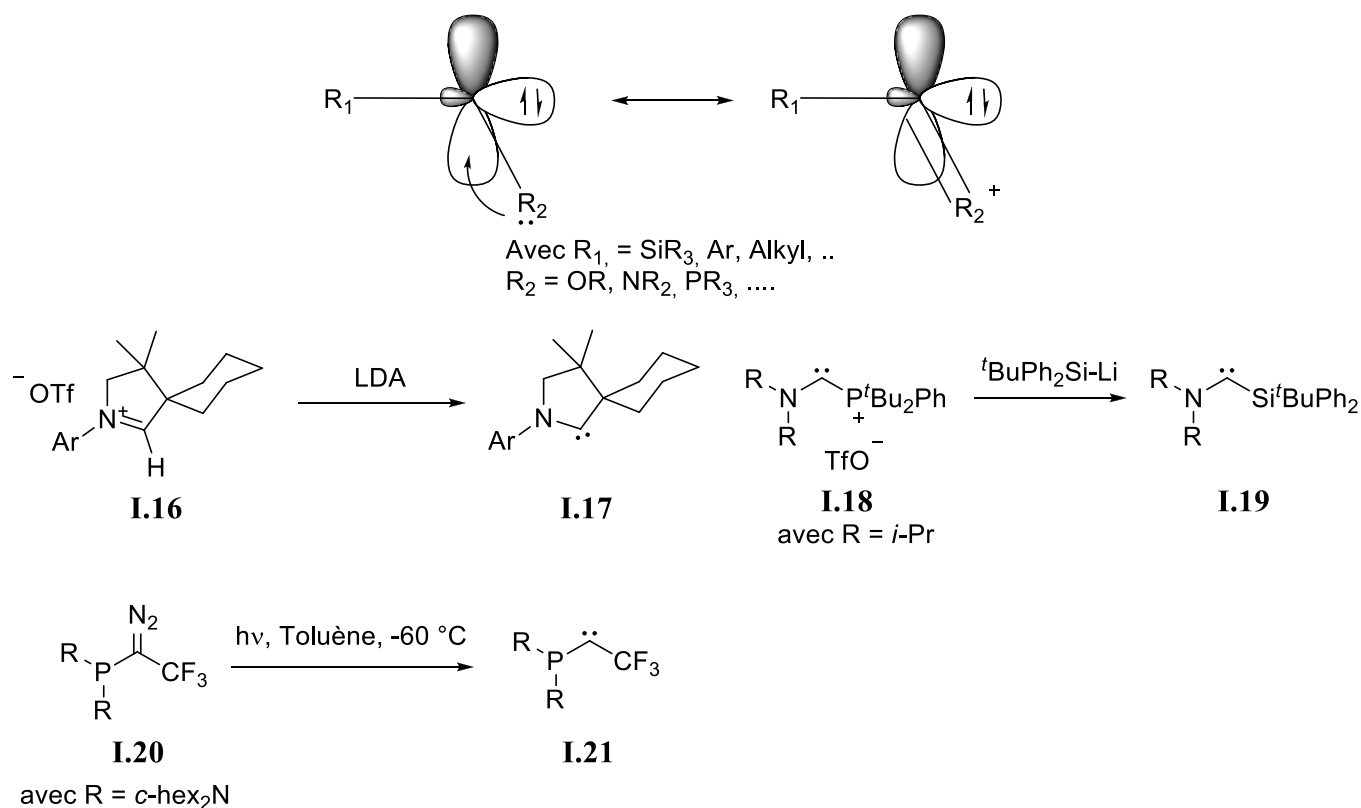


Schéma I.7

Les cyclopropylidènes **I.23** sont des espèces qui n'ont pas de groupement stabilisateur en alpha, mais ils sont plutôt stabilisés par délocalisation de la charge dans le cyclopropyle. Ils sont produits par déprotonation du sel de cyclopropénium **I.22** correspondant (schéma I.8).<sup>6</sup>

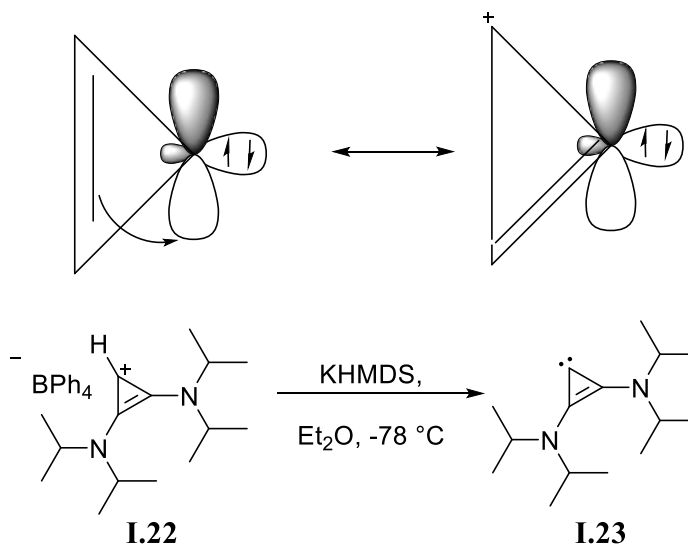


Schéma I.8

Les carbènes à l'état triplet ont leurs électrons qui ne sont pas appariés, et dans deux orbitales p orthogonales. Le carbène peut se comporter comme un diradical. Comme le montre le schéma I.9, ces espèces sont très réactives et difficiles à isoler et peuvent réagir avec l'oxygène moléculaire pour donner une cétone (**I.24**  $\rightarrow$  **I.25**),<sup>7</sup> dimériser par formation d'alcène (**I.28**  $\rightarrow$  **I.29**),<sup>8</sup> ou insérer dans un lien C-H (**I.26**  $\rightarrow$  **I.27**).<sup>9</sup> De plus, ils peuvent conduire à des réactions de cyclopropanation<sup>10</sup> ou encore, d'arrachement d'hydrogène pour former un diradical<sup>11</sup>. Les réactions d'insertions dans une sigma C-H et la cyclopropanation seront décrites avec plus de détails plus loin dans le texte. Cependant, les carbènes à l'état triplet réagissent très mal avec une espèce chimique contenant une liaison carbone halogène et vont préférentiellement réagir avec une liaison carbone hydrogène<sup>12</sup>, ce qui est totalement différent des espèces radicalaires classiques. Par leur caractère diradicalaire, ces carbènes peuvent être stabilisés par encombrement stérique ou par délocalisation dans un groupement aromatique. Ces espèces de carbènes à l'état triplet peuvent être observées par spectroscopie RPE. Ces types de carbènes sont souvent générés par dégradation photochimique des espèces aryldiazoïques (schéma I.9).

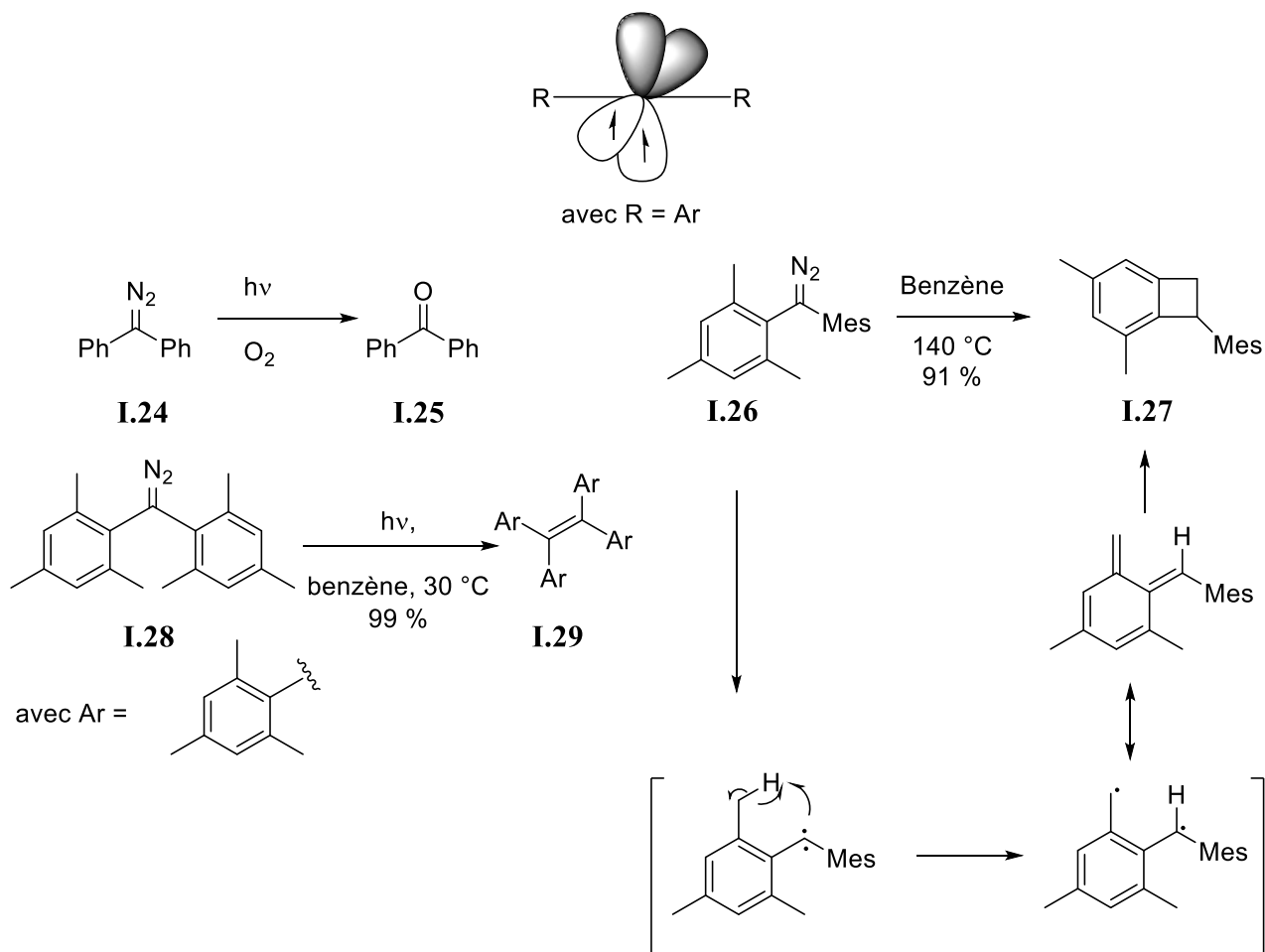


Schéma I.9

## I.2. Les carbénoïdes

Les carbènes métalliques **I.31**, ou carbénoïdes, sont des espèces chimiques qui sont stabilisées par la présence d'un métal. Ils proviennent pour la plupart de la réaction entre un précurseur de carbènes tel que les composés diazoïques **I.30** et un métal comme le rhodium, le cuivre et autres, ou entre un halogénure et une espèce organométallique comme les organolithiens (schéma I.10). Le premier carbène métallique a été caractérisé en 1964 par le groupe de Fischer. Son groupe de recherche a obtenu le carbène de tungstène par attaque nucléophile du phényllithium sur le tungstène hexacarbonyle. Par la suite, la protonation de l'alcoolate **I.30** obtenu et méthylation par le diazométhane<sup>13</sup> ont fourni le carbénoïde de tungstène (schéma I.11). La liaison carbone-métal devient plus forte lorsque l'angle de R-C-R du carbène **I.31** est coudé et plus celui-ci devient grand, moins cette liaison carbone métal est forte, moins le carbène est stable et a une influence sur la réactivité de celui-ci.

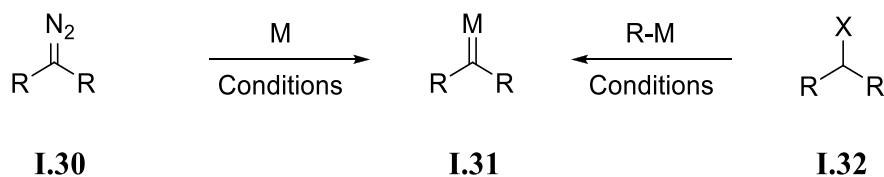


Schéma I.10

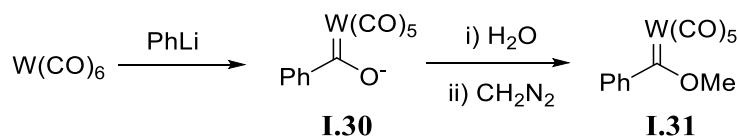


Schéma I.11

Les carbènes métalliques peuvent se comporter comme des carbènes libres à l'état triplet ou singulet. Les carbènes de type Schrock sont ceux qui ont une tendance à réagir comme un carbène à l'état triplet. Les autres, qui se comportent comme des carbènes à l'état singulet, sont appelés des carbènes de type Fischer. Evidemment, certains carbénoïdes métalliques ont un comportement à la frontière de ces deux types de carbènes. Le carbène de tungstène **I.31** fait partie de la catégorie des 'carbènes de Fischer'. La catégorie dépend du type de métal, de son degré d'oxydation et de la nature des atomes liés au carbone du carbène. Pour un carbène de type Schrock, une autre catégorie importante de carbène, le métal appartient aux métaux de transition « tôt », c'est-à-dire les premiers métaux de transition, et va avoir un degré d'oxydation élevé (à partir de 3) souvent avec une orbitale d vide. Le métal va avoir en général des ligands de type X, c'est dire des ligands qui vont agir sur le degré d'oxydation du complexe métallique, par exemple des ligands halogénés ou des espèces qui sont chargées. Le carbone du carbène est souvent lié à d'autres atomes de carbones. Dans le complexe **I.32** du schéma I.12, le tantale possède des ligands alkyles, ce qui lui confère un degré d'oxydation (+3) et il possède une orbitale d vide. Ils sont peu stables et leur réactivité correspond à celle des dialkylcarbènes ou alkylidènes. Il va y avoir un faible écart énergétique entre leurs états fondamentaux triplet et singulet. La liaison carbone métal est formée par l'association de deux fragments à l'état triplet et les électrons  $\pi$  formant la double liaison. Ceux-ci sont distribués de manières équivalentes entre le carbone et le métal donnant un caractère fort de double liaison. Au niveau de la réactivité, ce type de carbène va plus se comporter comme une espèce nucléophile (schéma I.12).

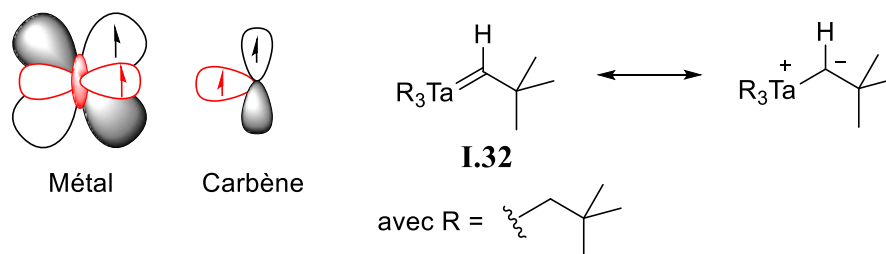


Schéma I.12

Les carbènes de type Fischer, dont on a vu un exemple au schéma I.11, ont un métal de faible degré d'oxydation (de 0 à 2) et des ligands de type L, c'est-à-dire des ligands qui ne vont pas agir sur le degré d'oxydation du complexe métallique, tels des ligands phosphines ou des ligands CO. Le carbone du carbène est lié à des hétéroatomes. Le caractère mésomère donneur de ces hétéroatomes confère une géométrie coudée à ces carbènes métalliques. Ce type de carbène est habituellement stable et possède un grand écart énergétique entre son état fondamental singulet et triplet, l'état singulet étant normalement le plus bas en énergie. La liaison carbone-métal est issue de la donation  $\sigma$  du carbone et de la  $\pi$ -rétrodonation du métal. Les électrons  $\pi$  sont polarisés vers le métal. De plus, le caractère de double liaison C=M devient faible avec la présence de groupes mésomères donneurs en alpha. Au niveau de la réactivité, le carbène se comporte comme une espèce électrophile. Comme on peut voir ci-dessous, la charge positive est localisée sur le ligand et non sur le métal de la molécule **I.33** (schéma I.13).

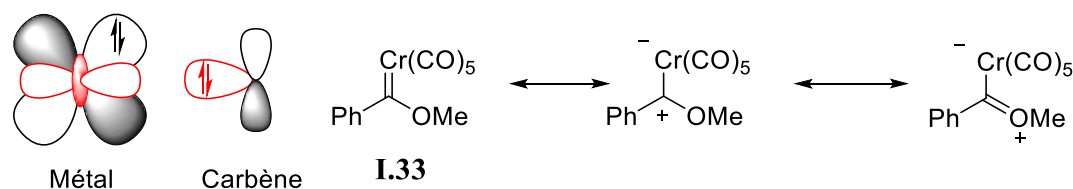


Schéma I.13

Les autres types de carbènes sont issus de carbènes stabilisés ne possédant pas d'hétéroatome comme les benzylcarbènes et les alkylcarbènes et qui peuvent être liés à des métaux de transition dits « tardifs » ou à des métaux de transition de faible degré d'oxydation dits « tôt ». Ces carbènes se comportent comme des espèces électrophiles ou nucléophiles selon le groupe qui leur est rattaché et ils appartiennent à la catégorie frontière entre les carbènes de type Fischer et de type Schrock. Dans le groupe de Casey, ils ont fait une attaque nucléophile sur le carbène de rhénium **I.34** en présence du diméthylcuprate de lithium pour donner l'adduit **I.35** démontrant le caractère électrophile du carbène (schéma I.14).<sup>14</sup>

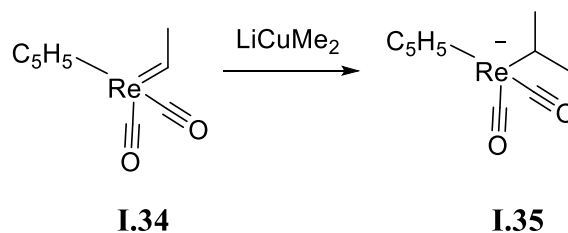


Schéma I.14

### I.3. La réactivité des carbènes et des carbénoïdes

Ces différents types de carbènes ou carbénoïdes vont avoir en général des réactivités spécifiques qui sont classées en 4 types :

- la cyclopropanation
- l'insertion dans les liaisons sigma
- le réarrangement du carbène
- la formation d'ylures

Ces réactivités peuvent être modulées en changeant le type de carbènes, l'espèce avec laquelle ceux-ci ont à réagir, mais les conditions réactionnelles. Une revue complète de la réactivité des différents carbènes serait beaucoup trop volumineuse. Nous verrons plutôt quelques exemples de certaines catégories de carbènes et de réactions pour donner au lecteur une idée générale de ce qui peut être fait.

#### *I.3.1 La cyclopropanation*

Les cyclopropanes sont les plus petits cycloalcanes comme éléments structurels de bases. Ceux-ci ont un angle de liaison qui est proche de 60 degrés, avec des liaisons carbones-carbones d'hybridation  $sp^3$  ce qui rend ces molécules très tendues et hautes en énergie (27 kcal/mol).<sup>15</sup> Des molécules naturelles qui contiennent des cyclopropanes existent, ceux-ci servent de métabolites secondaires et on les trouve dans des champignons, des plantes, des organismes marins, etc. Des molécules non naturelles contenant cette structure ont été synthétisées dans le but d'étudier leurs propriétés chimiques, le mécanisme des enzymes et leurs inhibitions.<sup>16</sup> Par leurs particularités, ces molécules représentent un défi synthétique, ce qui mène à développer des nouvelles méthodologies de synthèse. Plusieurs méthodologies existent pour former des cyclopropanes comme la cyclopropanation de Simmons-Smith, l'utilisation de diazo en passant par un



carbénioïde métallique, l'utilisation de carbènes libres, la cycloisomérisation, la réaction de Kulinkovich et la réaction de déplacement par un nucléophile. Lorsqu'un carbène ou un précurseur de carbène est utilisé, celui-ci effectue une cycloaddition [2+2] avec une double liaison pour former un cyclométallabutane et une élimination-réductrice s'ensuit pour former le cyclopropane. Nous allons ainsi décrire deux réactions généralement utilisées pour la formation de cyclopropane : l'utilisation de carbène métallique par décomposition de diazo et la réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith.<sup>17</sup>

Les diazoalcanes contenant un groupement ester en alpha ont été largement utilisés dans les réactions de cyclopropanation, car ces types de diazo sont relativement stables. Ceux-ci réagissent avec un complexe métallique et un alcène pour former un cyclopropane. Plusieurs métaux ont été utilisés en présence de diazo comme le cuivre, le rhodium, le palladium, etc.<sup>18</sup> Dans l'exemple suivant, le groupe de Davies a obtenu le cyclopropane **I.37** avec un rendement de 67 % et 53 % d'excès diastéréomérique en faisant réagir l'espèce diazo **I.36** en présence de styrène et d'un complexe de rhodium (schéma I.15).<sup>19</sup>

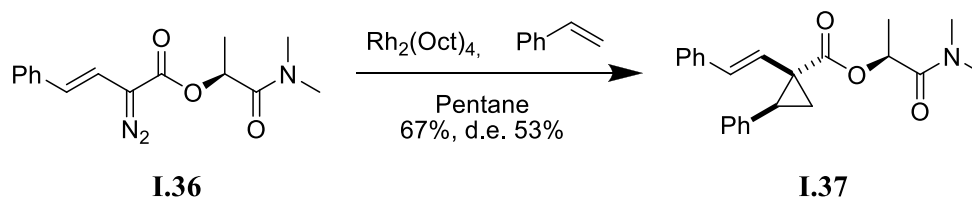


Schéma I.15

En 1929, Emschwiller a observé la réaction entre un complexe de zinc et du diiodométhane qui donne le iodométhylzinc. Mais ce n'est que 30 ans plus tard que Simmons et Smith ont découvert la réactivité du iodométhylzinc, qui en présence d'un alcène donne un cyclopropane de manière stéréospécifique. Le réactif de zinc est un carbénioïde et peut-être généré de différentes façons dont l'une est l'utilisation de diéthylzinc en présence de diiodométane. La réaction de Simmons-Smith se caractérise par un état de transition de type papillon. Les avantages de cette réaction sont la chimiosélectivité et que cette cyclopropanation peut être dirigée par des bases de Lewis adjacentes (OH, NHR).<sup>20</sup> Dans l'exemple suivant, Charette et Lebel ont réussi la cyclopropanation dirigée de l'alcool allylique **I.38** dans des conditions de réaction de Simmons-Smith qui génèrent un carbénioïde de zinc *in situ*. Le ratio obtenu est de 130 : 1 en faveur du produit **I.39** (schéma I.16).<sup>21</sup>

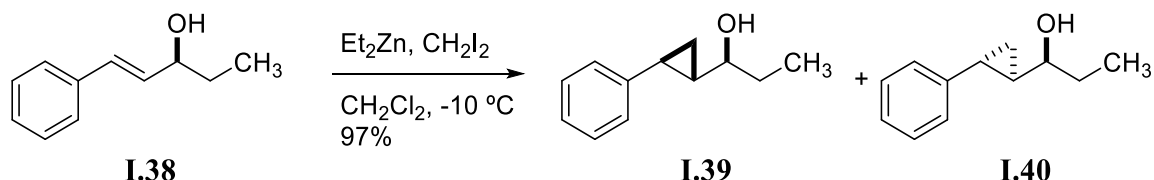


Schéma I.16

### I.3.2 L'insertion X-H

Longtemps vue comme une réaction inhabituelle, la réaction d'insertion dans un lien X-H, surtout dans un lien C-H à partir d'un carbène, a gagné beaucoup d'intérêt car elle permet la formation de lien carbone-carbone. Au début, ce type de réaction était non sélectif, mais l'étude de cette réaction a permis de la rendre de plus en plus sélective à l'aide du type de carbène et du complexe métallique utilisés. L'insertion dans un lien C-H est une transformation efficace et économique en atome. L'utilisation de métaux de transition a souvent été un prérequis pour cette réaction.<sup>22</sup>

Récemment, le groupe de Ley a réalisé une insertion dans un lien C-H d'aldéhyde par l'intermédiaire d'une espèce diazoïque générée *in situ* sans ajout de métal. Pour ce faire, le groupe a irradié l'oxadiazoline **I.42** avec une lampe UV à 310 nm, ce qui donne l'espèce diazo **I.44** et le carbène **I.45**, qui en présence de l'aldéhyde **I.41**, donne le produit d'insertion **I.43**. Cette génération se fait en chimie sous flux continu afin de faire réagir l'espèce diazoïque au fur et à mesure de sa production (schéma I.17).<sup>23</sup>

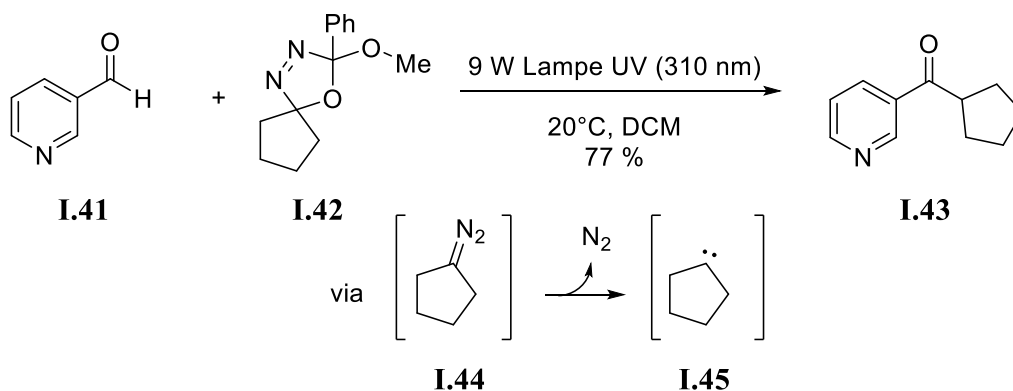


Schéma I.17

Les métaux de transition utilisés pour cette réaction ont été d'abord le cuivre, puis le rhodium. Ce dernier a d'ailleurs été largement utilisé. En version intramoléculaire, l'insertion dans un lien C-H se fait

préférentiellement en position gamma.<sup>22</sup> Le groupe de Taber a réalisé l'insertion intramoléculaire dans un lien C-H pour obtenir la molécule **I.47** avec un rendement de 64 %, à partir de l'espèce diazoïque **I.46** et du catalyseur de rhodium  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  à température ambiante (schéma I.18).<sup>24</sup>

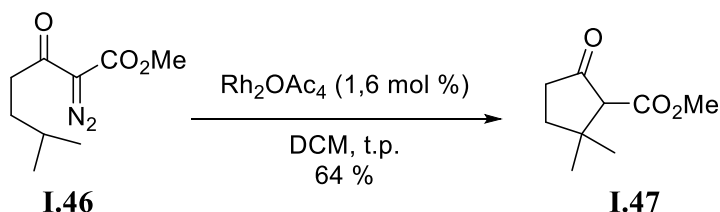


Schéma I.18

Une version intermoléculaire de la réaction existe et ne sera pas discutée tout comme l'insertion dans d'autres lien (OH, NH, etc.).<sup>22,25</sup>

### ***I.3.3 Le réarrangement de carbène***

Les carbènes sont des espèces réactives. S'ils possèdent un groupement adjacent réactif comme une cétone, un hydrogène, un alkyle et bien d'autres, ceux-ci peuvent réagir en modifiant la structure globale de la molécule, soit par des migrations 1,2,<sup>26</sup> soit par des fragmentations,<sup>27</sup> soit par des réarrangements de carbènes non classiques,<sup>28</sup> ou par des réarrangements de type carbène-carbène.<sup>29</sup> Ici, deux exemples seront présentés.

Le groupe de Jones a réalisé la réaction de réarrangement de carbène de la molécule **I.48**, en chauffant celle-ci à 145°C pour obtenir la molécule **I.49** avec un rendement de 60 %. Par ailleurs, la même molécule **I.49** a aussi été obtenue en irradiant la molécule **I.48** à 10 °C, mais avec un rendement plus faible de 30 % (schéma I.19). Le mécanisme de cette réaction est assez particulier, une fois l'extrusion du composé diazoïque pour donner un premier carbène **I.50**, il y a un premier réarrangement pour former le cyclopropylène **I.51** qui lui se réarrange en nouveau carbène **I.52** qui, finalement, s'insère dans le lien C-H du groupement phényle pour donner la molécule **I.49**.<sup>30</sup>

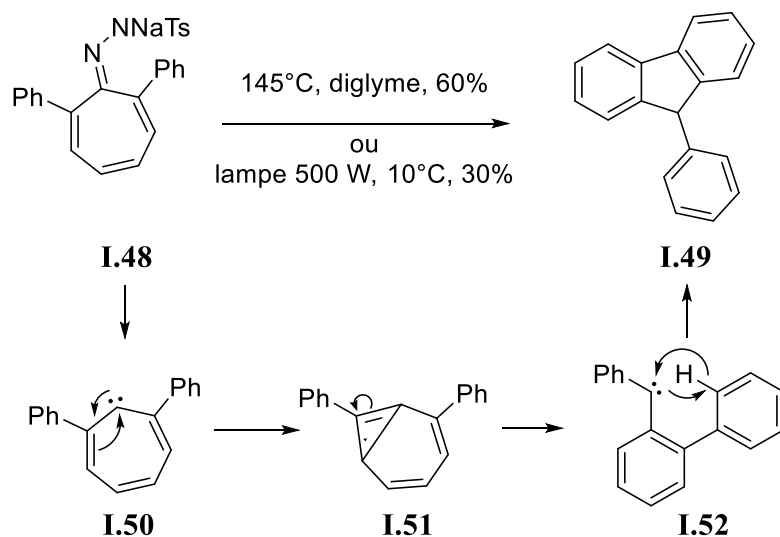


Schéma I.19

Le réarrangement de Skattebøl est bien connu et implique dans cet exemple la génération d'un premier carbène par  $\alpha$ -élimination du composé dibromé **I.53**. Le carbène **I.54** réarrange dans une forme **I.55** plus stable pour des raisons de tension de cycle, principalement. La migration d'un carbone génère le produit **I.56** sous forme de mélange isomérique induit par les migration-1,5 d'hydrogène.<sup>31</sup>

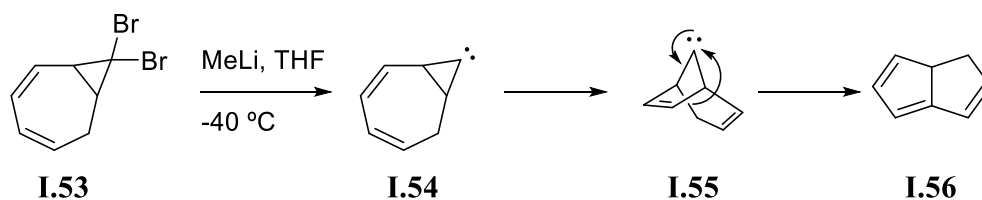


Schéma I.20

### I.3.4 La formation d'ylures

Les ylures sont des espèces réactives possédant une charge positive sur un hétéroatome et une charge négative sur l'atome de carbone adjacent. Ces espèces sont utilisées dans plusieurs réactions comme la réaction de Wittig ou de Corey-Chaykovsky.<sup>32</sup> Les résultats obtenus par ces réactions sont soit des alcènes, des époxydes, des aziridines ou des cyclopropanes, etc.<sup>33</sup> Plusieurs méthodologies de synthèse d'ylures existent comme la déprotonation en  $\alpha$  d'une espèce contenant un hétéroatome chargé ou la

réaction entre un composé possédant un hétéroatome et un carbène.<sup>34</sup> Le groupe de McKenna a réalisé la synthèse d'un ylure de soufre en faisant réagir l'espèce diazo **I.58** en présence de l'espèce soufrée **I.57** sous irradiation lumineuse pour obtenir l'ylure de soufre **I.59**. Le groupe a obtenu un ylure de soufre qui est en position équatoriale uniquement. D'après les auteurs, la sélectivité équatoriale serait due à l'encombrement stérique généré lors de l'approche du carbène (schéma I.21).<sup>35</sup>

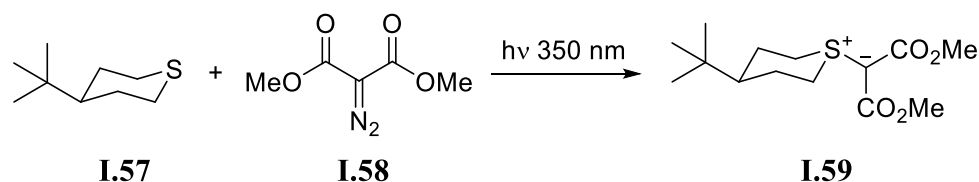


Schéma I.21

Le groupe de Tamura a réalisé la synthèse de l'ylure **I.62a** avec un rendement de 84 % en faisant réagir la molécule **I.60** avec l'espèce diazo **I.61** en présence de sulfate de cuivre (II) à 90°C. L'ylure **I.62a** obtenu est l'isomère *trans* (schéma I.22). Dans leurs nombreux essais, les auteurs ont obtenu l'isomère *trans* majoritairement, à part pour la molécule **I.60b** où ils ont eu un mélange d'isomères *cis-trans* avec un ratio de 3 pour 1 en faveur de l'isomère *trans*. Les auteurs expliquent que la température élevée utilisée pour la formation de l'ylure favorise l'isomérisation *cis-trans* et que l'encombrement stérique aussi favorise la formation de l'isomère *trans*.<sup>36</sup>

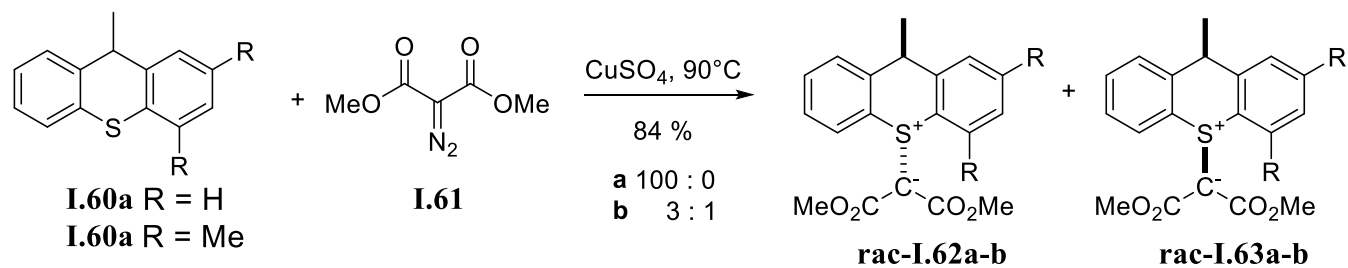


Schéma I.22

## I.4. Induction chirale

Un des avantages des carbènes métalliques est qu'il est possible de rajouter de la chiralité lors de la réaction par l'intermédiaire de ligands chiraux qui peuvent se lier au métal. Bien sûr, le substrat aussi peut posséder de la chiralité. Le développement de carbènes chiraux a beaucoup évolué ces dernières années et ils ont beaucoup été utilisés dans la synthèse de produits naturels dont voici quelques exemples.

Le groupe de Doyle a obtenu le produit **I.65** d'insertion dans un lien C-H avec un rendement de 63% et une excellente énantiosélectivité à partir de l'espèce diazoïque **I.64** et de catalyseur de rhodium **I.67**. Les auteurs ont essayé différents catalyseurs de rhodium, dont  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , et c'est le catalyseur  $\text{Rh}_2(4R\text{-MPPIM})_4$  qui a donné les meilleurs résultats. Après plusieurs transformations, les auteurs obtiennent la (-)-enterolactone **I.66** (schéma I.23).<sup>37</sup>

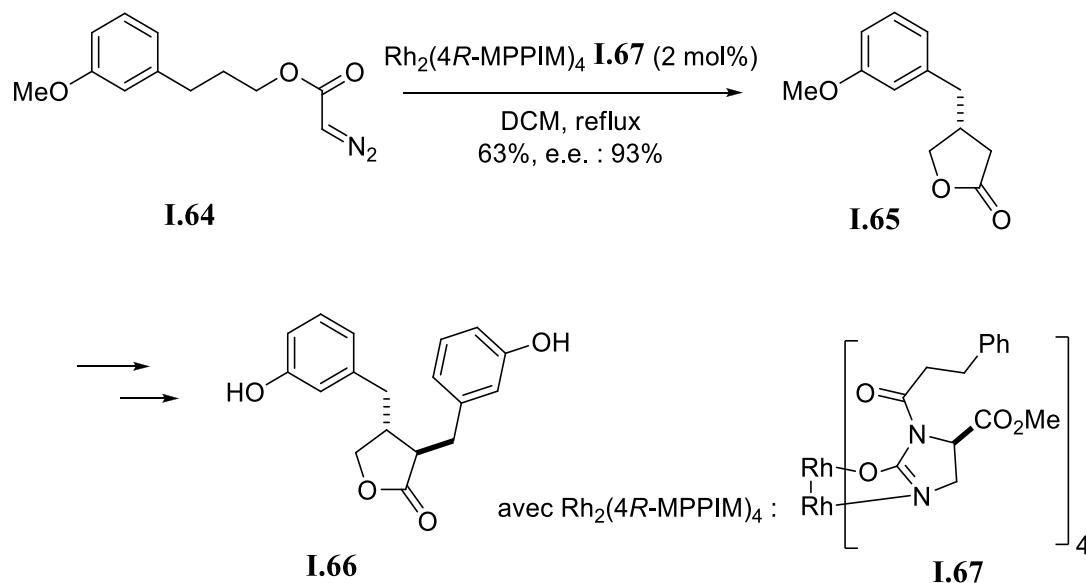


Schéma I.23

Le groupe de Wulff a réalisé la synthèse de l'antibiotique à large spectre (-)-chloramphenicol **I.73** en 4 étapes en passant par une étape clé d'aziridination stéréosélective à partir de l'imine **I.71**, de catalyseur de bore **I.68** préparé avec du triphénylborate et du R-Vapol **I.69** et de l'espèce diazoïque **I.70** (schéma I.24).<sup>38</sup> Le groupe a essayé plusieurs ligands différents, mais c'est le R-Vapol **I.69** qui a donné les meilleurs résultats.

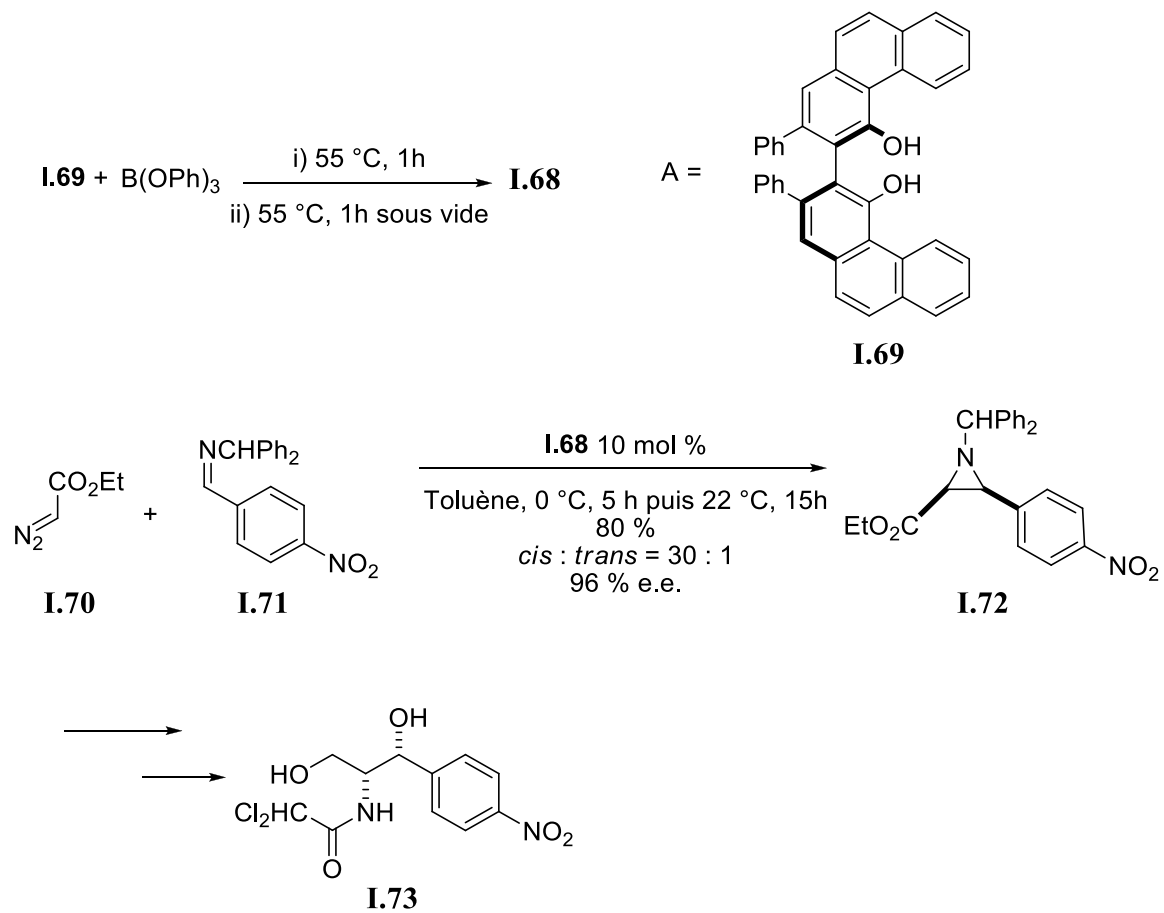


Schéma I.24

Après avoir vu la définition et le type de réactivités des différents carbènes, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux carbènes de chromes de type Fischer.

# CHAPITRE 1 : CYCLISATION D'AMINOCARBÈNES DE CHROME AVEC UN ALCÈNE CONJUGÉ OU NON

## 1.1. Introduction

La réaction entre des carbènes et des doubles liaisons est très connue et très utilisée. Ce type de réaction a déjà été réalisé de façon inter- et intramoléculaire. Le développement de ce type de méthodologie est très important, parce que l'on peut obtenir des synthons qui ont une structure qui ressemble aux squelettes de molécules naturelles ou de médicaments qui peuvent avoir des intérêts biologiques, par exemple des cyclopropanes (en rouge), des  $\beta$ -lactames (en vert) et des pipéridines (en bleu) (figure 1.1).

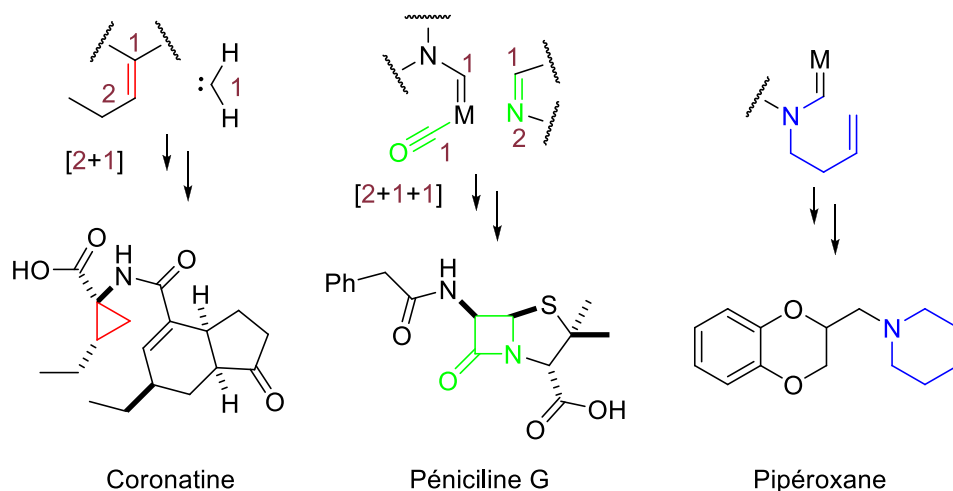


Figure 1.1

Les groupes de Dötz et de Fischer ont réalisé des réactions entre des alcoxycarbènes de Fischer comme les complexes **1.1a-c** et des doubles liaisons contenant des groupements électroattracteurs (**1.2**) et des groupements électrodonneurs (**1.3**) pour obtenir des cyclopropanes **1.3-1.7** (schéma 1.1).<sup>39</sup>



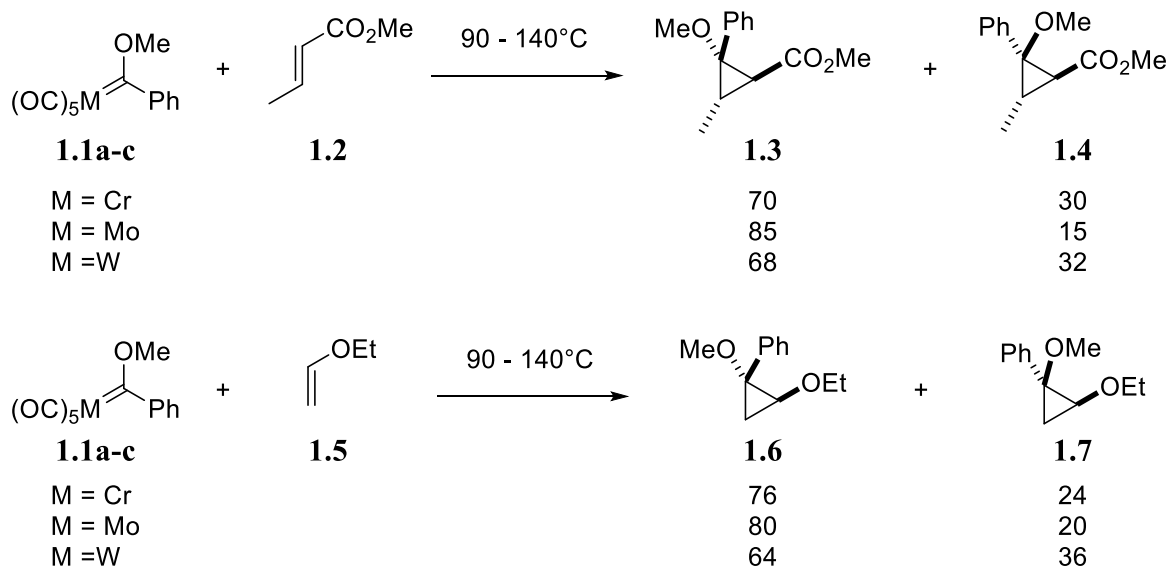


Schéma 1.1

Ce que l'on peut remarquer c'est que selon le métal utilisé pour réaliser cette réaction, les ratios diastéréomériques suivent la même tendance, peu importe si un alcène pauvre ou riche en électrons est utilisé. Une version intramoléculaire a aussi été réalisée dans le groupe de Hegedus avec des alcoxycarbènes de chrome **1.8** pour donner majoritairement des cyclopropanes **1.9** lorsque le groupement en alpha du carbone du carbène est un aryle ou un éther d'énol **1.10** lorsque c'est un alkyle (schéma 1.2).<sup>40</sup> Certainement, l'aryle a pour effet d'accélérer la réaction d'élimination réductrice du chrome (non montrée).

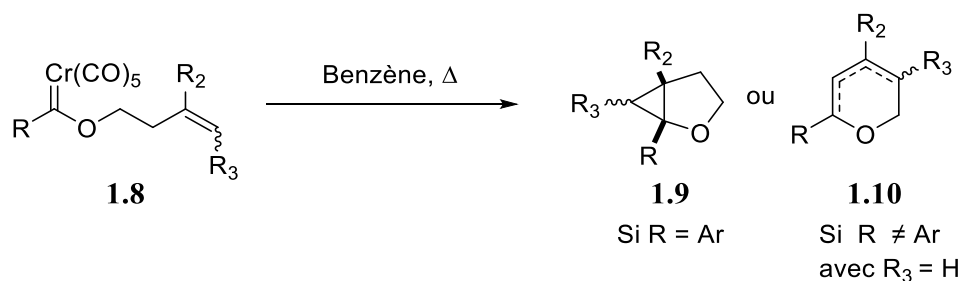


Schéma 1.2

Plusieurs réactions impliquant des aminocarbènes de chrome ont été réalisées précédemment par plusieurs groupes différents. Le groupe de Hegedus a effectué la synthèse de la β-lactame à partir

d'aminocarbène de chrome **1.11** et une imine **1.12** dans les conditions photochimiques avec un rendement de 54 % dont 74 % en faveur du produit *trans* (schéma 1.3).<sup>41</sup>

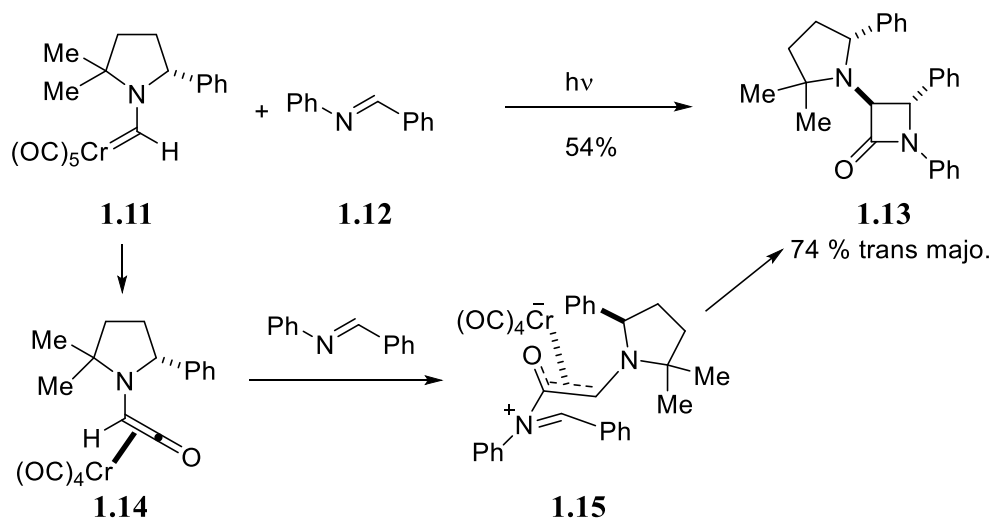


Schéma 1.3

En irradiant l'aminocarbène de chromes **1.11** celui-ci se réarrange en cétène **1.14** qui se fait attaquer par l'imine. L'énolate **1.15** généré attaque l'iminium pour donner la β-lactame **1.13** (schéma 1.3). Les auteurs ont effectué la même réaction, mais avec un cétène **1.17** généré par une autre méthode (schéma 1.4) et ont obtenu la β-lactame **1.18** majoritairement de stéréochimie *cis*. Il est probable que le chrome reste coordonné *trans* au groupement phényle de l'auxiliaire qui adopte la conformation montrée dans le complexe **1.14**, ce qui force l'attaque sur la face *cis* au phényle pour donner **1.13**. L'autre réaction est plutôt une cycloaddition [2+2] avec un état de transition 'plissé' comme attendu.<sup>26</sup>

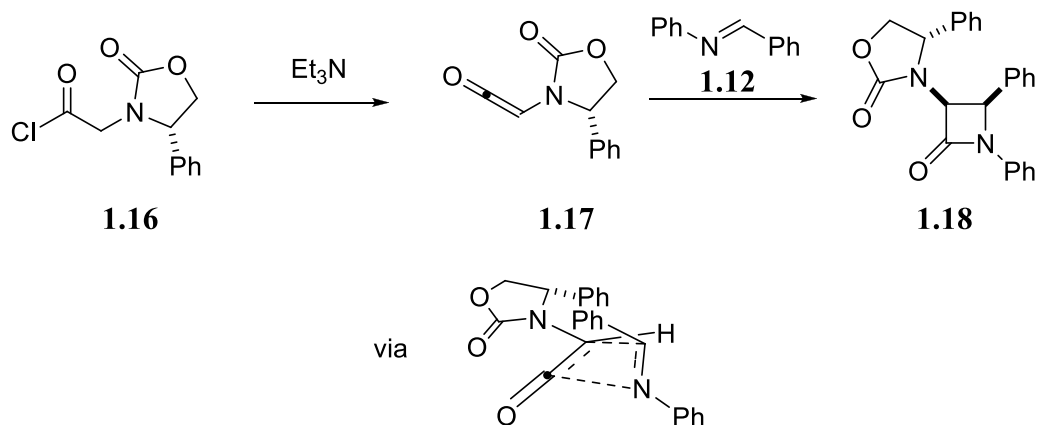


Schéma 1.4

Dans beaucoup d'exemples rapportés de réactions avec des aminocarbènes de chrome, on les fait réagir avec des alcynes, soit de manière inter- ou intramoléculaire, comme on peut le voir dans les schémas 1.5 et 1.6.<sup>42</sup> L'aminocarbène de chrome **1.19** réagit avec le diphénylacétylène **1.20** pour donner les produits de cycloaddition **1.21** et **1.22** selon que la migration finale de l'ylure **1.25** se fera sur la position 1 (bleu) ou la position 3 (rouge). L'ylure **1.25** provient de la réaction du carbène **1.19** sur l'alcyne pour donner un intermédiaire **1.23** qui subit facilement la migration du carbène sur un des ligands carbonyle (schéma 1.5). Il s'agit d'une étape commune aux aminocarbènes de chrome lorsqu'un alcyne est impliqué. Le schéma 1.6 montre une version intramoléculaire de cette réaction, ce qui mène à la formation de polycycles **1.27** ou **1.28** de structure assez complexe.

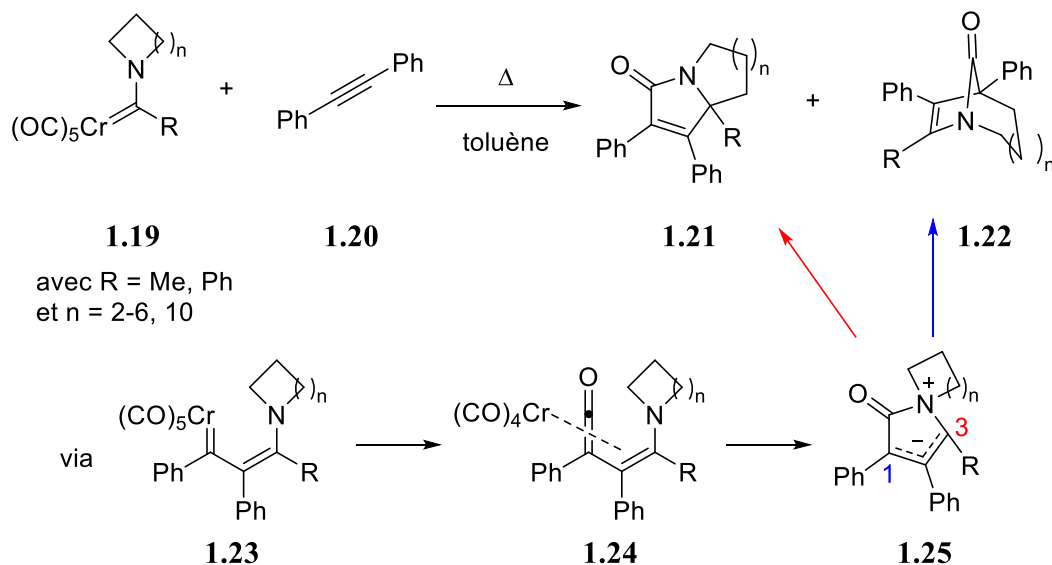


Schéma 1.5

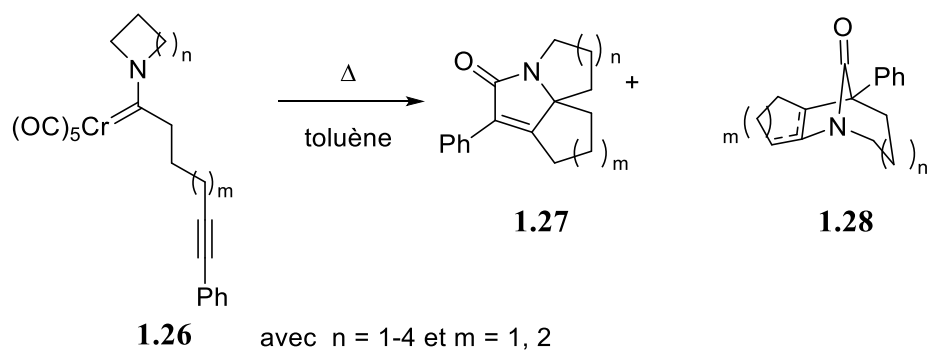


Schéma 1.6

Le groupe d'Hegedus a réalisé la cyclisation d'un aminocarbène de chrome **1.29** par chauffage dans le benzène à 140 °C pour obtenir le cyclopropane **1.30** avec un rendement de 60 % (schéma 1.7)<sup>43</sup> Au mieux de notre connaissance, c'est le premier exemple de cyclisation d'aminocarbène de chrome avec une double liaison en version intramoléculaire.

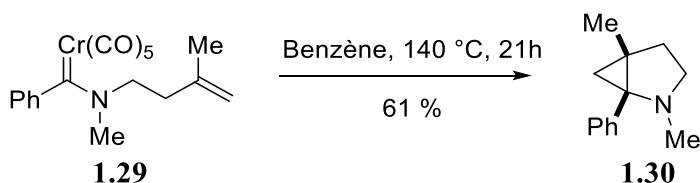


Schéma 1.7

Dans le même groupe, une version intermoléculaire faisant interagir un aminocarbène de chrome **1.31**, possédant un hydrogène sur le carbone du carbène, et deux équivalents d'un alcène **1.32**, pauvre en électrons, pour donner le produit de cycloaddition [2+2+1] formelle **1.33** (schéma 1.8).<sup>44</sup> À notre connaissance, c'est le premier exemple de cycloaddition entre ce type d'aminocarbène de chrome et une double liaison.

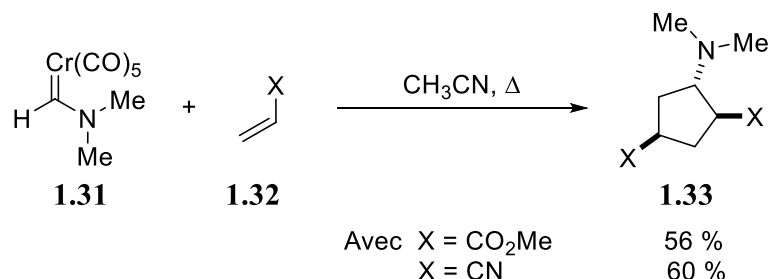


Schéma 1.8

Dans la même publication, les auteurs réalisent aussi la cycloaddition [4+1] formelle entre un aminocarbène de chrome **1.34** possédant aussi un hydrogène sur le carbone du carbène et d'un diène pauvre en électrons **1.35** pour fournir l'adduit **1.36** (schéma 1.9).<sup>29</sup>

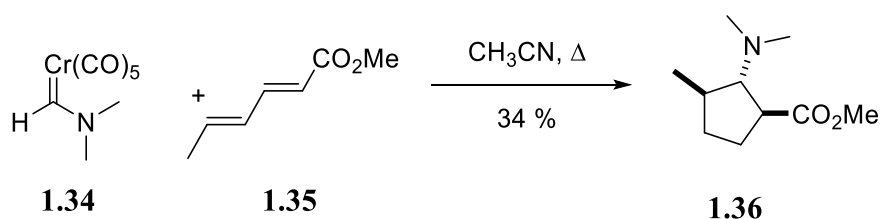


Schéma 1.9

Le P<sup>r</sup> Claude Spino et son équipe se sont longtemps intéressés aux cycloadditions [4+1], vraie ou formelle, entre des carbènes riches en électrons et des diènes pauvres en électrons (schéma 1.10).<sup>45</sup> La méthode initiale comportait certains inconvénients dont l'implication d'un dialcoxycarbène libre très réactif qui devait être préparé *in situ* par thermolyse d'une oxadiazoline **1.37** et la nécessité de faire réagir avec un alcène pauvre en électrons. De plus, les oxadiazolines comme **1.39** conduisent à de faibles rendements en partie à cause de l'azote qui éjecte facilement le groupement alkoxy dans le produit final **1.40**.<sup>46</sup>

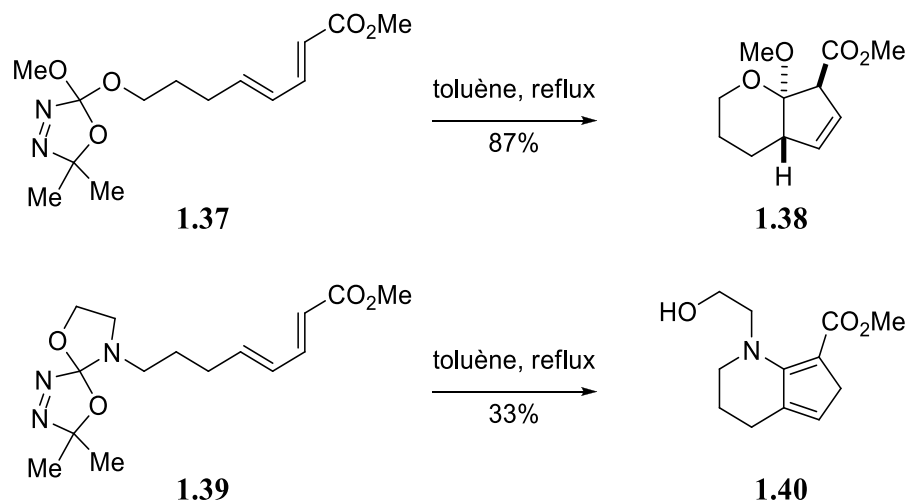


Schéma 1.10

Pour résoudre ces problèmes, Louis-Philippe D. Lefebvre et Martin Déry ont mis au point la version intramoléculaire de la réaction montrée au schéma 1.9. Ils ont réalisé la cycloaddition formelle de type [4+1] entre un aminocarbène de chrome **1.42** et un diène pour obtenir la molécule bicyclique **1.43** (schéma 1.11).<sup>47</sup> Le mécanisme commence par une cycloaddition [2+2] pour donner le métalacyclobutane **1.45** qui subit une migration du chrome (**1.46**) puis une élimination réductrice pour mener au produit final **1.43**. Le diène peut-être riche ou pauvre en électrons ( $R^2 = \text{alkyl, OR, CO}_2\text{R}$ ). La réaction est cependant sensible aux effets stériques ce qui fait que seuls les aminocarbènes portant un hydrogène sur le carbone du carbène réagissent. Fait intéressant, la réaction peut être modulée par le simple ajout de triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ). Cet ajout permet de favoriser la réaction de  $\beta$ -élimination de l'intermédiaire formé **1.45** vers le complexe **1.44** pour éventuellement former la diénamine **1.41** (schéma 1.11).

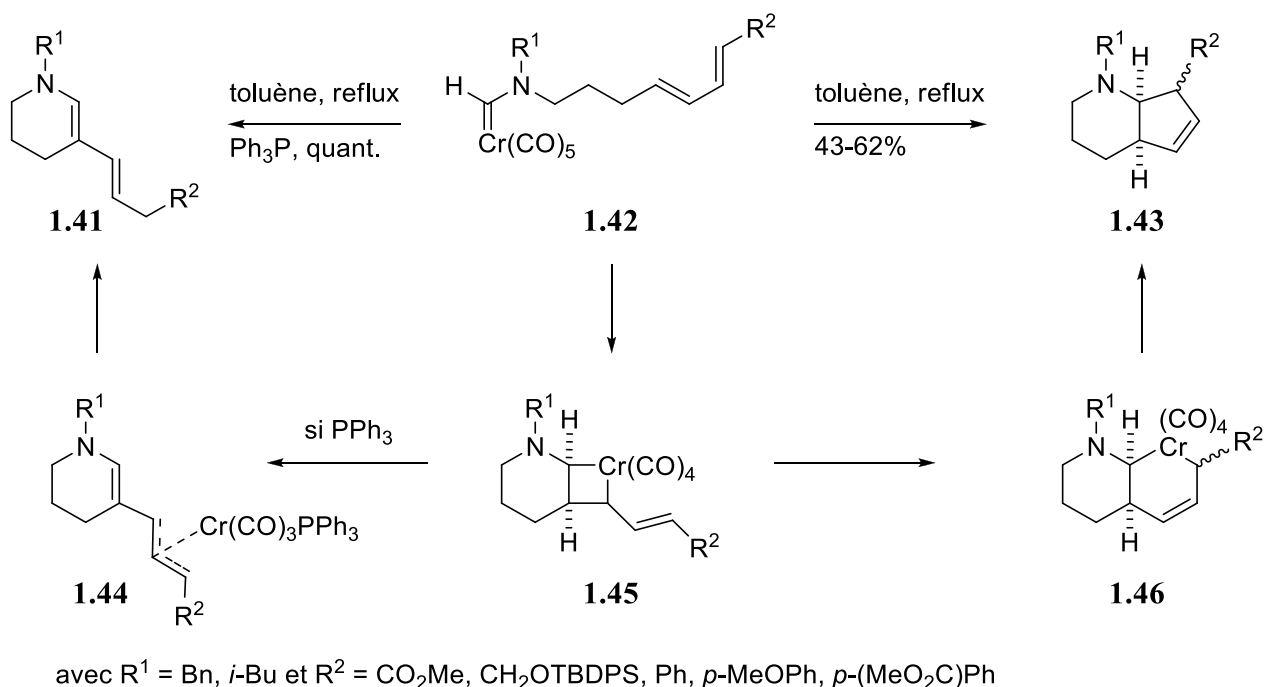


Schéma 1.11

Il devenait intéressant d'effectuer cette réaction avec un alcène, conjugué ou non, plutôt qu'un diène, pour augmenter l'étendue de la réaction de formation d'énamine. L'objectif du présent projet est donc d'explorer cette réaction sous différents angles, qui seront discutés dans les sections qui suivent. Notez que nous nous référerons tout au long de cette thèse à la 'réaction de  $\beta$ -élimination' comme étant cette variante qui mène à des énamines comme **1.41**. D'autres aspects de la réaction ainsi qu'une application en synthèse d'un produit naturel seront détaillés dans les chapitres 2 et 3.

## 1.2. Résultats et discussion

### 1.2.1 Synthèse des substrats

Tout d'abord, ce que nous voulions savoir c'est si la réaction était réalisable avec un alcène isolé, conjugué ou non, et surtout savoir si la réaction de  $\beta$ -élimination allait être favorisée par rapport à la cyclopropanation (qui elle, est connue). De plus, quels sont les types de substituants sur le substrat, tant sur l'alcène que sur l'atome d'azote, que cette réaction peut tolérer ? Nous avons décidé de synthétiser des aminocarbènes de chrome ayant un hydrogène directement sur le carbone du carbène de chrome,

puisque seul ce type d'aminocarbène fonctionnait bien dans la réaction de cycloaddition [4+1] développée par L.-P. D. Lefebvre et M. Déry.

La figure 1.1 décrit les différents substrats que nous avons voulu tester : un alcène terminal en variant le volume stérique du groupement sur l'azote (**1.47** et **1.48**), un alcène substitué à la position terminale avec un groupe conjuguant ou non (**1.49-1.52**), des diènes (**1.53-1.55**) afin de vérifier la compétition entre la réaction de  $\beta$ -élimination et la cycloaddition [4+1] formelle et finalement un alcène trisubstitué (**1.56**). J'ai été personnellement impliqué dans la synthèse et l'essai des substrats **1.50-1.52**. Les substrats **1.47-1.49** ont été préparés par Norah Heinrich<sup>48</sup> et Martin Déry.<sup>34,49</sup>

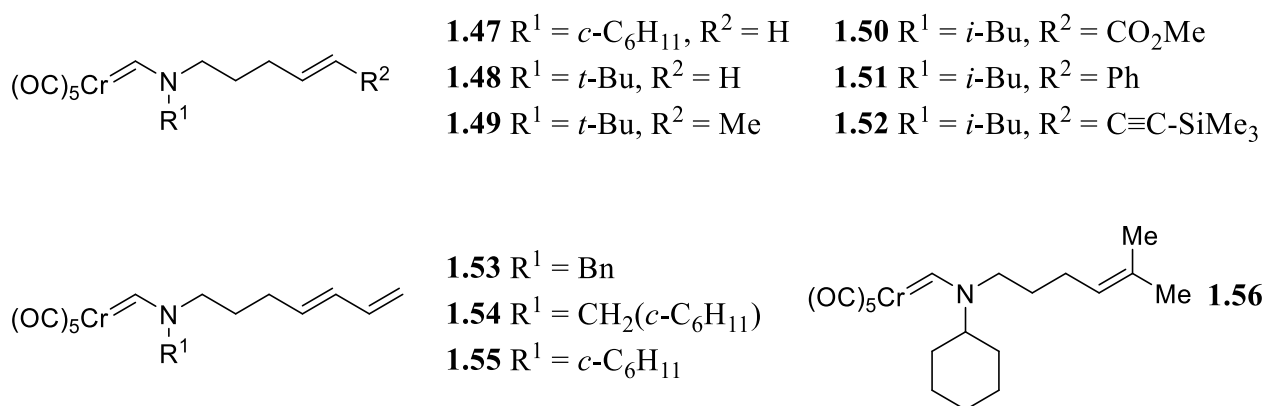


Figure 1.1

Bien conscient que la formation du substrat **1.50**, possédant l'ester comme groupe conjugué, devrait poser un problème lors de la formation de l'aminocarbène de chrome sur le formamide **1.54** correspondant (schéma 1.12), nous avons plutôt opté pour son introduction après celle du carbène. En effet, il y aurait certainement eu un problème de sélectivité, car le formamide comme l'ester dans **1.54** sont tous les deux des sites électrophiles (en rouge). La molécule pourrait se faire attaquer par le dianion de chrome sur ces positions électrophiles d'autant plus que dans les conditions de formations du carbène de chrome, on utilise deux équivalents de dianion de chrome.

Nous avons donc débuté avec l'isobutylamine **1.58a**, que nous avons formylé au reflux du formate d'éthyle pour obtenir le formamide **1.59a** de manière quantitative (schéma 1.12). Le choix de l'isobutyle comme premier groupe testé sur l'atome d'azote est basé sur son volume stérique moyen, mais suffisant pour rendre les formamides non volatils. Le formamide **1.59a** a été alkylé avec le 1-bromopentène pour obtenir le formamide **1.60a** avec 90% de rendement. Le formamide **1.60a** a ensuite été soumis aux



conditions de synthèse d'aminocarbène de chrome, c'est-à-dire l'addition du dianion de chrome,  $\text{Na}_2\text{Cr}(\text{CO})_5$ , parachevé avec du  $\text{TMSCl}$  pour obtenir l'aminocarbène de chrome **1.61** avec un rendement de 60%.

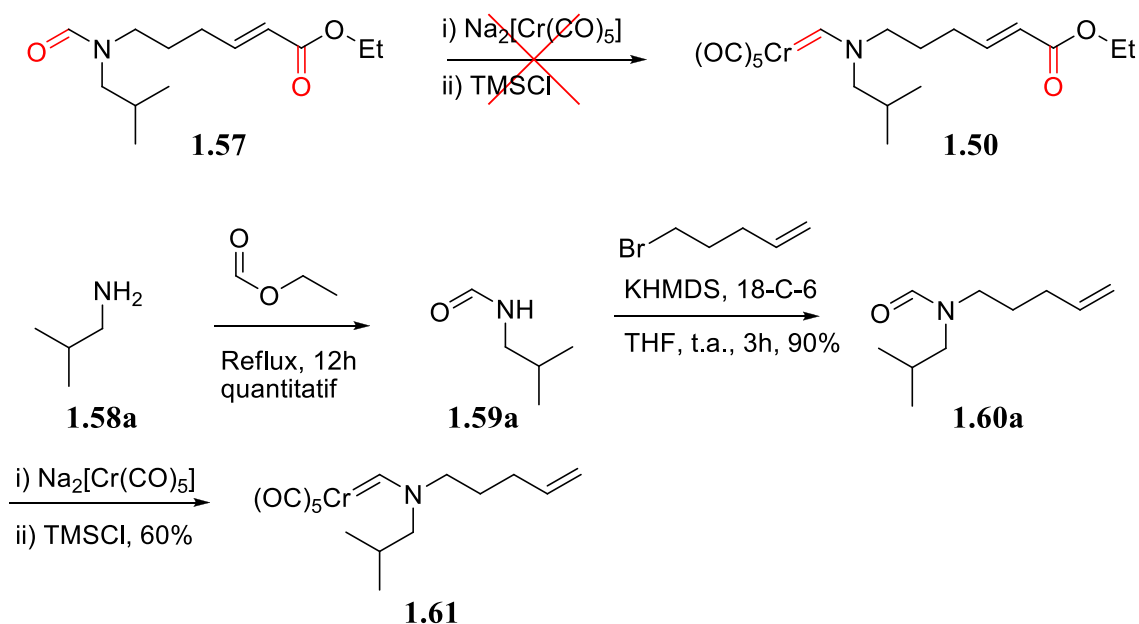


Schéma 1.12

Pour introduire l'ester, nous avons soumis l'aminocarbène de chrome **1.61** aux conditions de métathèse croisée en utilisant le catalyseur de Grubbs. Cependant une question subsistait à savoir si le catalyseur de Grubbs pourrait réagir avec l'aminocarbène de chrome **1.61**, après tout, les deux sont des carbènes même s'ils n'appartiennent pas à la même famille. Les aminocarbènes de chrome sont des carbènes de Fischer alors que les catalyseurs de ruthénium, comme le complexe **1.62**, appartiennent à la famille des carbènes de Schrock dit électrophiles (figure 1.2).<sup>50</sup>

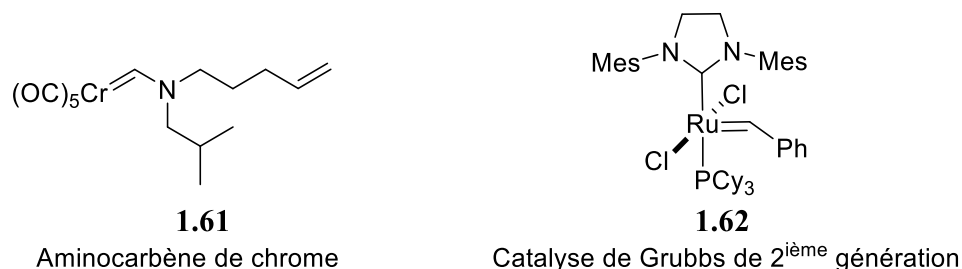


Figure 1.2

À notre grand soulagement et de façon intéressante, aucune réaction entre l'aminocarbène de chrome **1.61** et le catalyseur de Grubbs de deuxième génération n'a été observée et la réaction habituelle de métathèse avec la partie alcénique de l'aminocarbène de chrome **1.61** et l'acrylate d'éthyle **1.63** a eu lieu pour donner le substrat escompté **1.50** avec un rendement 56 %. La même réaction a été effectuée entre le styrène **1.64** et l'aminocarbène de chrome **1.61** et le produit de métathèse **1.51** a été obtenu avec un rendement de 60 % (schéma 1.13).

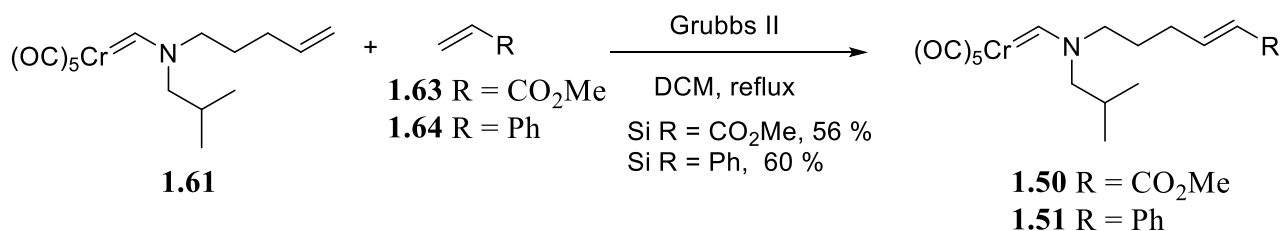


Schéma 1.13

Nous voulions aussi intégrer un alcyne comme substituant participant à la conjugaison. Pour ce faire, nous voulions partir du formamide **1.60** ou de l'aminocarbène de chrome **1.61** et réaliser une métathèse croisée entre l'ényne conjuguée **1.65** et la partie alcène du formamide ou de l'aminocarbène de chrome pour donner une enyne **1.66** ou **1.52** conjuguée (schéma 1.14). Nous savions maintenant que l'aminocarbène de chrome lui-même ne devrait pas interférer, mais peu d'exemples de métathèse croisée impliquant une ényne ont été rapportés dans la littérature.

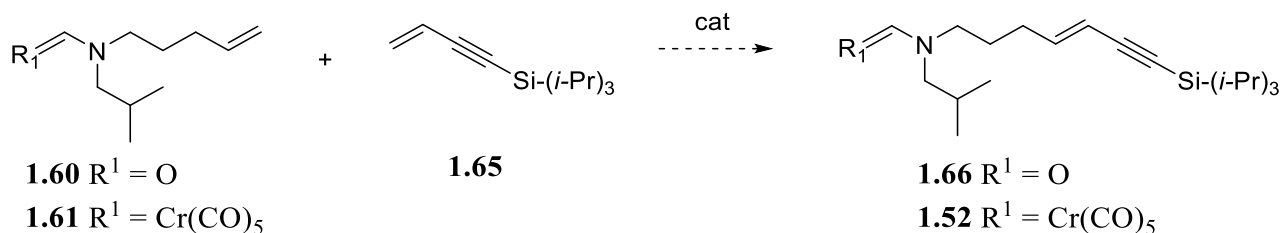


Schéma 1.14

Le premier exemple de métathèse croisée entre une ényne conjuguée et un alcène a été effectué par le groupe de Chang (schéma 1.15).<sup>51</sup> Les auteurs ont réalisé cette transformation entre différentes énynes conjuguées **1.67** et différents alcènes **1.68**. Le rendement de ces réactions se situe entre 30 et 70 %. Les auteurs obtenaient majoritairement les énynes **1.70** de géométrie *cis* avec des ratio *Z* : *E* allant de 1 : 1 à

25 : 1. Pour réaliser cette métathèse croisée, les auteurs ont eu besoin de synthétiser le complexe de ruthénium **1.69**. Pour ce faire, le complexe de Grubbs de 2<sup>e</sup> génération **1.62** (cf figure 1.2) a été mis en présence de la 3-bromopyridine pour obtenir le complexe **1.69** avec 94% de rendement.<sup>52</sup> Le groupe de Grubbs avait remarqué que ce catalyseur était plus actif par rapport au catalyseur éponyme de deuxième génération lors de la réaction entre l'acrylonitrile et un alcène. Ils ont observé une augmentation de leur rendement et aussi ils ont obtenu un produit de métathèse majoritairement de géométrie *cis*. Nous avons donc nous-mêmes synthétisé le complexe de ruthénium **1.69** suivant ce protocole.

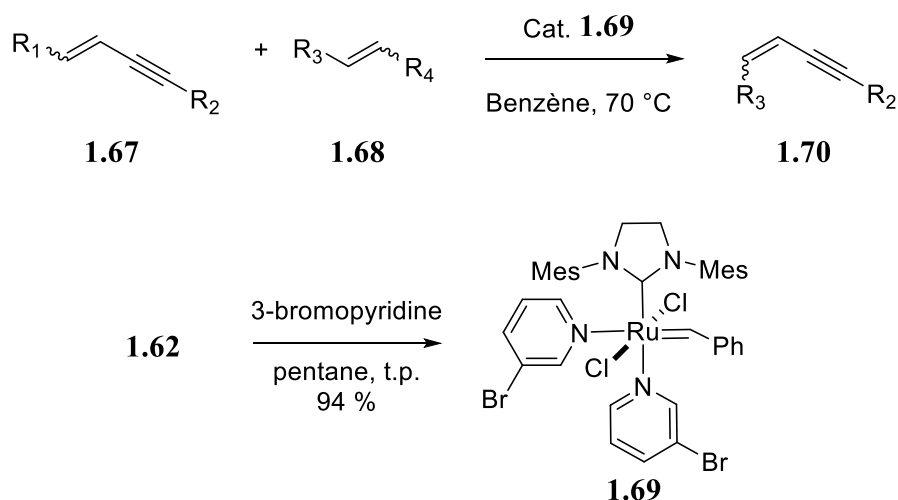


Schéma 1.15

Ayant le complexe **1.69** en main, la synthèse de l'énynone conjuguée restait à faire. Nous avons pris le bromure de vinyle **1.72** et l'avons couplé avec l'alcyne protégé **1.71** sous des conditions dites de Sonogashira pour obtenir l'énynone conjuguée **1.65** voulue avec un rendement de 86% (schéma 1.16).

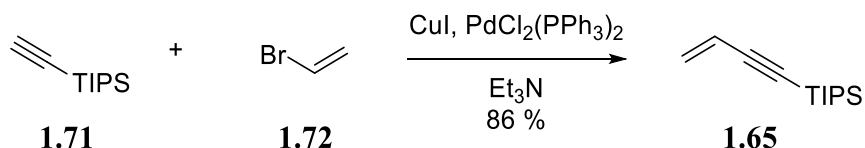


Schéma 1.16

Nous avons décidé de réaliser la réaction de métathèse croisée avec le formamide **1.60** et non l'aminocarbène de chrome **1.61** car, dans les conditions réactionnelles (benzène à 70 °C) utilisées par le groupe de Chang, ce dernier pourrait réagir avec l'alcène terminal avant de réaliser la réaction de métathèse. Ainsi, nous avons soumis le formamide **1.60** aux conditions de métathèse croisée de Chang

en présence de l'ényne conjuguée **1.65** et le formamide **1.66** a été obtenu à 63% de rendement (schéma 1.17).

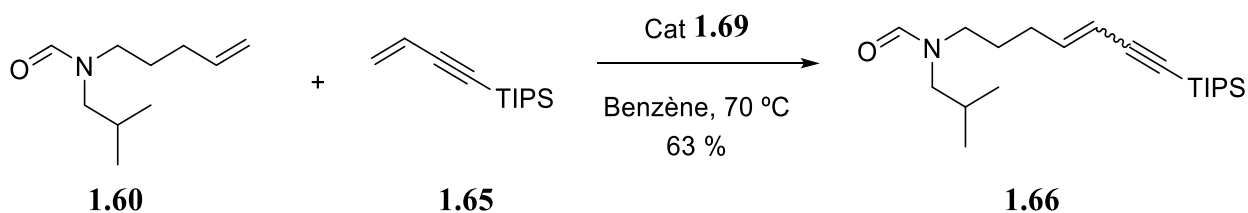


Schéma 1.17

Par la suite, nous avons synthétisé l'aminocarbène de chrome **1.52** avec 59 % de rendement à partir du formamide **1.66** dans les conditions habituelles, soit en présence du dianion de chrome  $\text{Na}_2\text{Cr}(\text{CO})_5$  et parachevé la réaction avec du  $\text{TMSCl}$  (schéma 1.18).

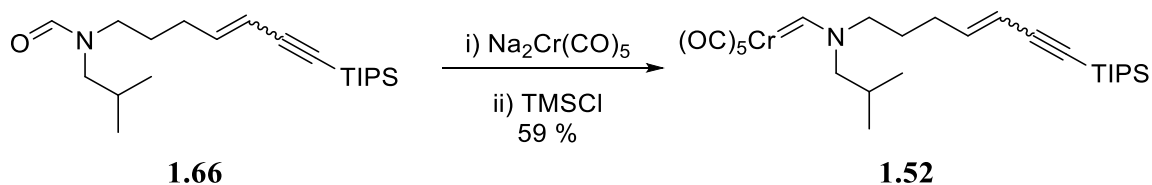


Schéma 1.18

### 1.2.2 Cyclisation des substrats en énamines ou homoénamines cycliques.

Nous avons soumis nos différents aminocarbènes de chrome **1.47-1.56** ainsi qu'un autre substrat **1.75** pouvant former un dérivé pyrrolidine dans les conditions de cycloaddition [4+1] formelle qui sont le reflux du toluène pendant 18 h en présence ou en absence de  $\text{PPh}_3$  (schéma 1.19-1.21 et tableau 1.1). Les résultats de cyclisation des carbènes **1.47-1.49** et **1.56** ont été obtenus par Nora Heinrich.<sup>33</sup>

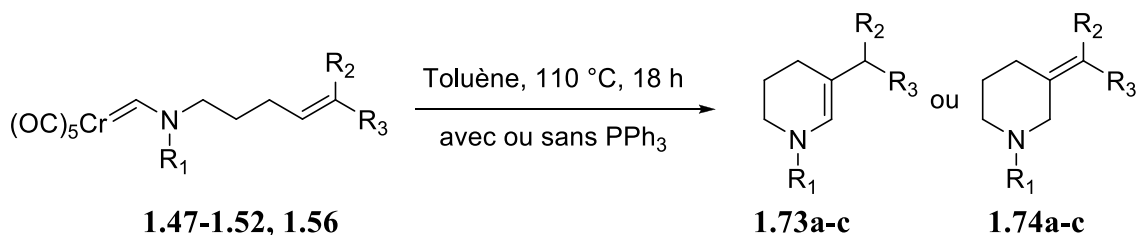


Schéma 1.19

Tableau 1.1. Résultats des cyclisations des aminocarbènes de chrome **1.47-1.52** et **1.56**

Entrée	Carbène	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendement (%) <sup>a</sup>	Produit
1	<b>1.47</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	69	<b>1.74a</b>
2	<b>1.48</b>	<i>t</i> -Bu <sup>b</sup>	H	H	90	<b>1.74b</b>
3	<b>1.49</b>	<i>t</i> -Bu	H	Me (E/Z)	72	<b>1.74c<sup>c</sup></b>
4	<b>1.50</b>	<i>i</i> -Bu	H	CO <sub>2</sub> Me	— <sup>d</sup>	<b>1.73a</b>
5	<b>1.50</b>	<i>i</i> -Bu <sup>e</sup>	H	CO <sub>2</sub> Me	24 <sup>d</sup>	<b>1.73a</b>
6	<b>1.51</b>	<i>i</i> -Bu <sup>e</sup>	H	Ph	33 <sup>d</sup>	<b>1.73b</b>
7	<b>1.52</b>	<i>i</i> -Bu <sup>e</sup>	H	C≡CTIPS	34 <sup>d</sup>	<b>1.73c</b>
8	<b>1.56</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Me	Me	0	<b>1.56</b>

a) Rendement en produit isolé. b) Pas de PPh<sub>3</sub>, avec PPh<sub>3</sub> le rendement est de 70 %. c) l'isomère *E* a été déterminé par expérience NOE. d) Conversion complète en RMN, mais le produit est instable sur silice. e) PPh<sub>3</sub> supporté sur résine.

La première tendance qui se dégage à l'analyse des résultats de cette cyclisation est que lorsque le substrat contient une double liaison non conjuguée, le produit résultant est une pipéridine homoallylique (**1.74a-c**) avec la double liaison en position exocyclique (tableau 1.1, entrées 1 à 3). Les rendements vont de 70 à 90 %. Cette réaction pourrait s'apparenter à une insertion dans le lien C-H de la double liaison.

La deuxième tendance qui se dégage est que lorsque le substrat contient une double liaison conjuguée, peu importe la nature électronique du groupement conjuguant, une énamine conjuguée en est le résultat (entrées 4 à 7). Finalement un alcène trisubstitué trop encombré empêche la réaction (entrée 8). L'emploi de PPh<sub>3</sub> supportée sur résine a été nécessaire dans l'isolation des énamines **1.73a-c** pour éviter une séparation difficile du produit désiré et de la triphénylphosphine. En effet, la purification de ces énamines s'est révélée difficile et celle-ci doit se faire à l'aide d'une chromatographie éclair sur silice basifiée avec la triéthylamine pour obtenir des rendements en produit isolé de l'ordre de 30%. Cependant, les spectres RMN des mélanges bruts de ces réactions montrent une conversion complète des aminocarbènes.

Les substrats portant un diène **1.53-1.55** ont ensuite été traités dans les mêmes conditions (schéma 1.20). Ces substrats ont une réactivité différente, car en absence de triphénylphosphine, le produit de cycloaddition [4+1] est formé (cf. schéma 1.11). Ces expériences ont été effectuées par Martin Déry.<sup>34,35</sup> En présence de triphénylphosphine, seules les énamines **1.75a-c** ont été produites dans des taux de

formations quantitatives selon l'analyse RMN des mélanges bruts de réactions. Les produits **1.75** sont instables à la chromatographie sur silice et décomposent par hydrolyse ou autre processus. Ces résultats sont donc semblables aux résultats des entrées 4 à 7 du tableau 1.1 en ce sens que les groupes conjuguant mènent aux énamines. Cependant, la position de l'alcène terminal a changé pour conjuguer les deux doubles liaisons, ce qui n'est pas possible dans le cas des trois autres substrats. Nous détaillerons ce phénomène un peu plus loin.

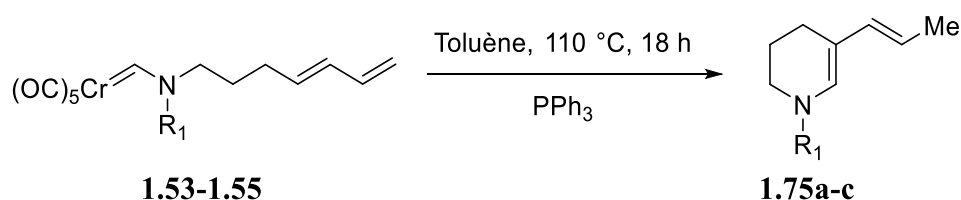


Schéma 1.20

Finalement, Nora Heinrich a démontré que la formation d'une pyrrolidine **1.77** était possible à partir de l'aminocarbène de chrome **1.76** (schéma 1.21).<sup>34</sup> Comme d'habitude, la conversion est complète, mais l'isolation et purification de ces composés reste difficile et le rendement en produit pur est médiocre à 42%. La réaction n'a pas lieu lorsque l'on veut former un cycle à 7 chaînons (schéma 1.21).<sup>53</sup> On peut observer que la formation de cycle à 6-chaînons est supérieure en rendement à la formation des cycles à 5- et 7-membres. Nous en concluons qu'en plus des effets stériques, la tension de cycle doit jouer un rôle dans le rendement de la réaction.

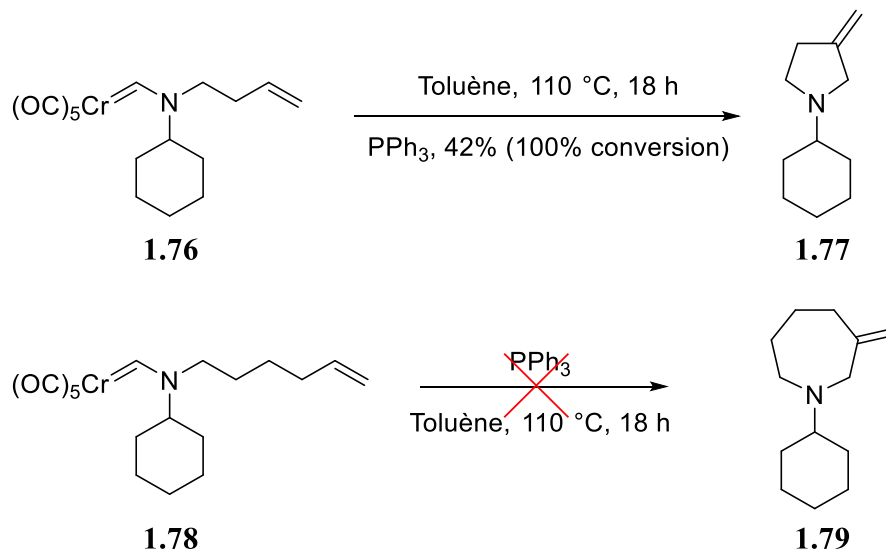


Schéma 1.21

Avant l'analyse détaillée des résultats, rajoutons que tous les essais effectués ont été réalisés sur des aminocarbènes de chrome contenant un atome d'azote tertiaire. Ce choix a été effectué pour deux raisons :

1. Un N–H serait déprotoné lors de la formation du carbène ce qui rend la synthèse difficile. Ils peuvent être synthétisés par échange entre l'aminocarbène **1.81** et une amine primaire comme **1.58a** (schéma 1.22).<sup>54</sup> Cependant, la préparation de cet aminocarbène **1.81** à partir du chloroiminium **1.80** se fait à très bas rendement et rend la synthèse globale inopérante.<sup>55</sup>
2. Dans des résultats précédents obtenus par le groupe de Hegedus, un groupement électroattracteur sur l'azote modifie grandement la réaction et favorise la formation de cyclopropane.<sup>56</sup>

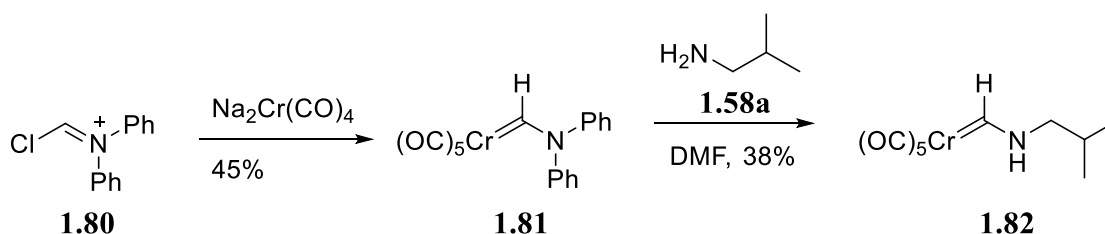


Schéma 1.22

Finalement, tous les aminocarbènes de chrome étudiés ici contiennent un hydrogène sur le carbone du carbène de chrome et non un alkyle. Nos études précédentes sur la cycloaddition [4+1] formelle des

aminocarbènes démontrent que les aminocarbènes de chrome doublement substitués sur le carbone du carbène sont souvent instables. Par exemple, le complexe **1.83** fabriqué par Martin Déry se décompose à température ambiante et donc ne peut être chauffé aux températures requises pour la réaction (figure 1.3).<sup>35</sup>

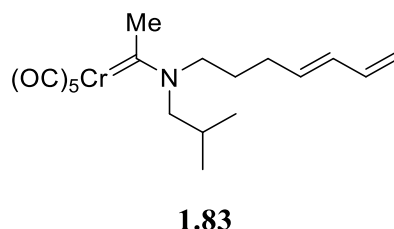


Figure 1.3

Nous allons maintenant proposer une justification de la différence des produits formés **1.73** vs **1.74** lors des essais rapportés au tableau 1.1. Le mécanisme passe d'abord une cycloaddition [2+2] pour former le métallacyclobutane de chrome, s'en suit une ouverture du métallacyclobutane, probablement assistée par le doublet de l'azote, pour donner l'intermédiaire **1.B** (schéma 1.23). De là, l'étape mécanistique la plus probable, peu importe la nature du groupement  $R^2$  est la neutralisation de l'iminium par déprotonation par le chromate pour donner **1.C**. Nous croyons que le mécanisme diverge à partir de cet intermédiaire et mène aux différents produits selon la nature du groupement  $R^2$ .

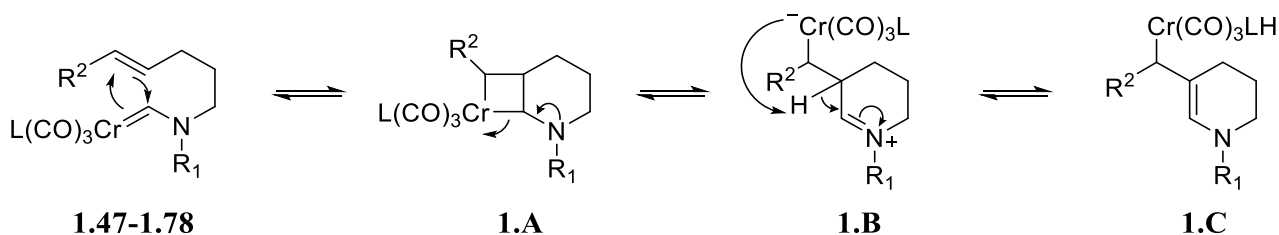


Schéma 1.23

Une possibilité est que les intermédiaires **1.C** et **1.D** soient en équilibre rapide (schéma 1.24). Il est connu que les complexes- $\sigma$  allylchrome non symétriques sont des mélanges à l'équilibre des deux régioisomères.<sup>57</sup> Nous croyons que si les intermédiaires **1.C** et **1.D** possèdent un groupement  $R^2$  non conjuguant, ce dernier est plus stable et s'accumule, pour des raisons de proximité avec l'atome d'azote.



Le chrome est électroattracteur et les doublets libres de l'azote stabilisent mieux cette charge partielle lorsqu'elle est à proximité. L'élimination réductrice mène aux produits **1.74a-c**.

Si un groupement conjuguant est présent, la décomposition de l'intermédiaire **1.C** en paire d'ions ou encore paire de radicaux pourrait être favorisée par cette stabilisation accrue du cation ou du radical. La suite impliquerait la réduction de l'iminium ou du radical iminyle par l'espèce de chrome libérée. Comme c'est souvent le cas, la charge, ou la densité électronique si c'est un radical, repose plus près de l'atome donneur, soit l'azote. C'est à cette position que la réduction aurait lieu menant aux produits observés **1.73a-c**.

Finalement, dans les cas particuliers où  $R^2$  est un alcène, le chrome a maintenant la possibilité de former un troisième régioisomère **1.E** qu'il atteint par migration et qui s'avère plus stable puisque le système  $\pi$  est complètement conjugué. Cet intermédiaire ne peut être obtenu dans les autres substrats. L'élimination réductrice mène aux produits observés **1.75a-c**.

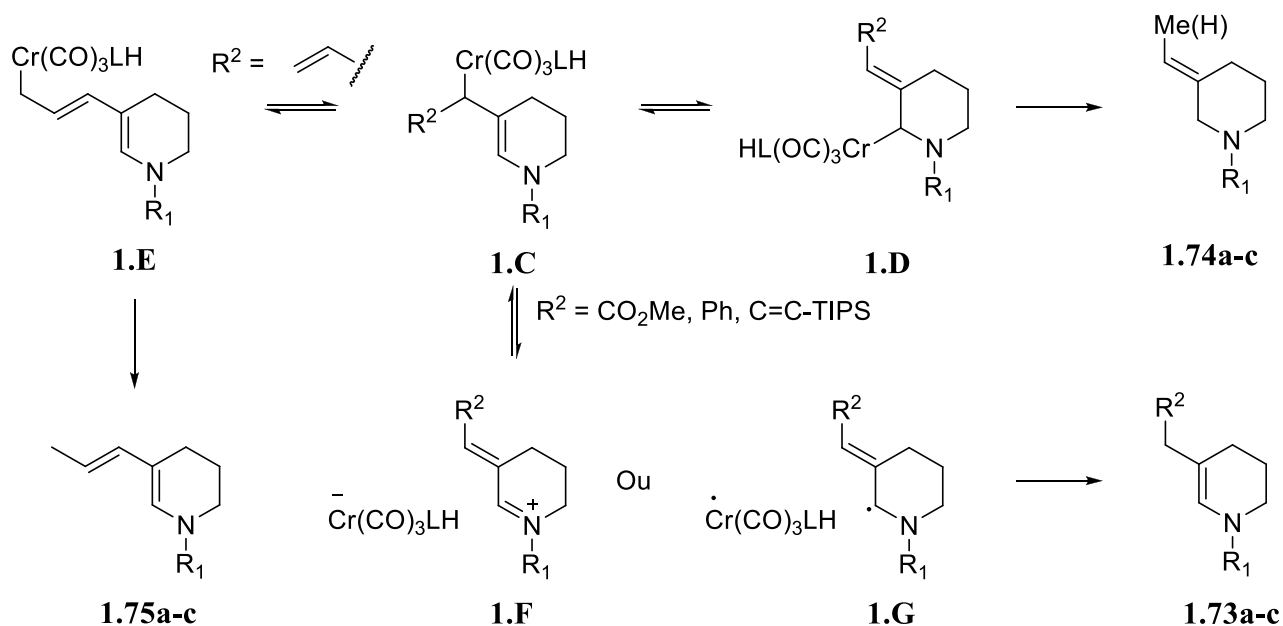


Schéma 1.24

### 1.3. Conclusion

Nous avons prouvé que la réaction de  $\beta$ -élimination fonctionne dans les conditions déjà établies au sein du laboratoire du professeur Claude Spino, c'est-à-dire avec un équivalent de  $PPh_3$ , au reflux du toluène.

Nous avons vu que deux tendances se dégagent : lorsque le substrat possède une double liaison conjuguée, le produit qui en résulte est une énamine, alors que lorsque le substrat ne possède pas de double liaison conjuguée, le produit résultant est une amine avec une double liaison exocyclique. Nous avons aussi remarqué une accélération de la réaction lorsque l'on ajoutait de la  $\text{PPh}_3$  dans le milieu réactionnel.

Il reste néanmoins un problème que cette réaction partage avec presque toutes les réactions impliquant un carbène de chrome : elle se fait avec une quantité stœchiométrique de chrome. Qui plus est, la formation de l'aminocarbène de chrome lui-même nécessite l'utilisation de deux équivalents de  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ . Les espèces de chrome sont souvent toxiques et peuvent créer des dommages pour l'environnement.<sup>58</sup> C'est pourquoi le développement de la même réaction en utilisant une quantité catalytique de chrome est important et elle va être traitée dans le deuxième chapitre de cette thèse.

## CHAPITRE 2 : VERS LA CYCLISATION D'AMINOCARBÈNES DE CHROME PRODUITS DE FAÇON CATALYTIQUE

### 2.1. Introduction

Bien qu'il paraisse évident de développer une version catalytique des réactions impliquant des aminocarbènes de chrome, non seulement du point de vue économique, mais aussi écologique, l'objectif est ambitieux. Généralement, pour générer un carbène métallique de manière catalytique il faut avoir des conditions réactionnelles compatibles avec son précurseur. Par exemple, si la réaction globale nécessite de la chaleur, mais que le précurseur du carbène ne tolère pas la chaleur, cela peut causer certains problèmes. Nous visons en particulier à rendre la réaction de  $\beta$ -élimination décrite au chapitre 1 catalytique en chrome, mais nous allons aussi explorer d'autres réactions impliquant des aminocarbènes de chrome et même certaines impliquant des alkoxy carbènes de chrome.

Pour nous aider à déployer une stratégie viable, resituons d'abord les méthodes de synthèse stœchiométriques d'alkoxy- et d'aminocarbènes de chrome et voyons si elles seraient facilement modifiables pour les rendre catalytiques en chrome.

Les alkoxy carbènes de chrome sont généralement synthétisés selon la méthode de Fischer, à partir de chrome hexacarbonyle qui est mis en présence d'organolithien **2.1**. L'intermédiaire **2.2** produit réagit avec un agent alkylant pour donner l'alkoxy carbène de chrome **2.4** (schéma 2.1).<sup>59</sup> L'autre méthodologie est de commencer avec l'intermédiaire **2.2**, de faire un échange de cations et de le mettre en présence d'halogénure d'acyle pour avoir l'ester **2.6** qui peut être attaqué par un alcool et conduire à **2.7** (schéma 2.1).<sup>44</sup> Rendre ces protocoles catalytiques en chrome est pratiquement impossible puisqu'on devrait alors avoir conjointement un organolithien et un agent alkylant dans le milieu réactionnel.


$$\text{Cr(CO)}_6 + 2 \left[ \text{C}_{10}\text{H}_8 \right]^{-\bullet} \text{Na}^+ \longrightarrow \text{Na}_2\text{Cr(CO)}_5 + \text{O}=\text{N}(\text{R}_1)\text{N}(\text{R}_2) \xrightarrow{\text{TMSCl}} \text{Na}^+ \text{O}^-\text{C}(\text{R}_1)\text{N}(\text{R}_2) \text{Cr(CO)}_5^- \text{Na}^+ \xrightarrow{-\text{TMSO}^-} \text{(OC)}_5\text{Cr}=\text{N}(\text{R}_1)\text{N}(\text{R}_2) \quad \text{2.10}$$

Schéma 2.2

Cette méthode ne peut être compatible avec une quantité catalytique d'espèces de chrome, car elle demande qu'il n'y ait pas de fonctionnalité sur le substrat qui soit sensible au caractère réducteur du sodium, ce qui limiterait considérablement son étendue. De plus cette méthodologie nécessite aussi des ajouts successifs à des températures différentes, ce qui n'est viable dans des conditions catalytiques où tout doit être idéalement ajouté en même temps.

Nous nous voyons donc obligés d'inventer de nouvelles conditions de réactions pour générer un alkoxy- ou aminocarbène de chrome. Il n'existe à ce jour aucune méthode pour générer un aminocarbène de chrome de façon catalytique en chrome. Mais, il existe quelques exemples d'autres types de carbènes de chrome générés de façon catalytique et rapportés dans la littérature.

La première utilisation de carbène de chrome catalytique date de 1997. Le groupe de Dötz a réussi la cyclopropanation entre la molécule **2.10** et le composé diazoïque **2.11** par l'intermédiaire du complexe de chrome **2.12** utilisé à 5 mol %. Le cyclopropane **2.13** a été obtenu avec un rendement de 80% (schéma 2.3).<sup>60</sup> Pour prouver que la réaction passe bien par un carbène de chrome, les auteurs ont refroidi le mélange réactionnel à -30 °C dans une expérience contrôle entre le diazofluorène **2.14** et l'éthylvinyl éther **2.10** et le complexe de chrome **2.12** à 5 mol % (schéma 2.3). À cette température, ils ont été capables de caractériser le carbène de chrome par RMN du carbone. Les carbènes de chromes ont une spécificité au niveau du spectre carbone, car le signal du carbone du carbène est fortement déblindé. Les auteurs l'observent à 361.04 ppm.

Les auteurs mentionnent la possible formation d'un zwitterion **2.17** basé sur d'autres expériences, notamment la réaction du carbène **2.15** avec le diène de Danishefsky qui donne un adduit de cycloaddition [4+1].<sup>61</sup>

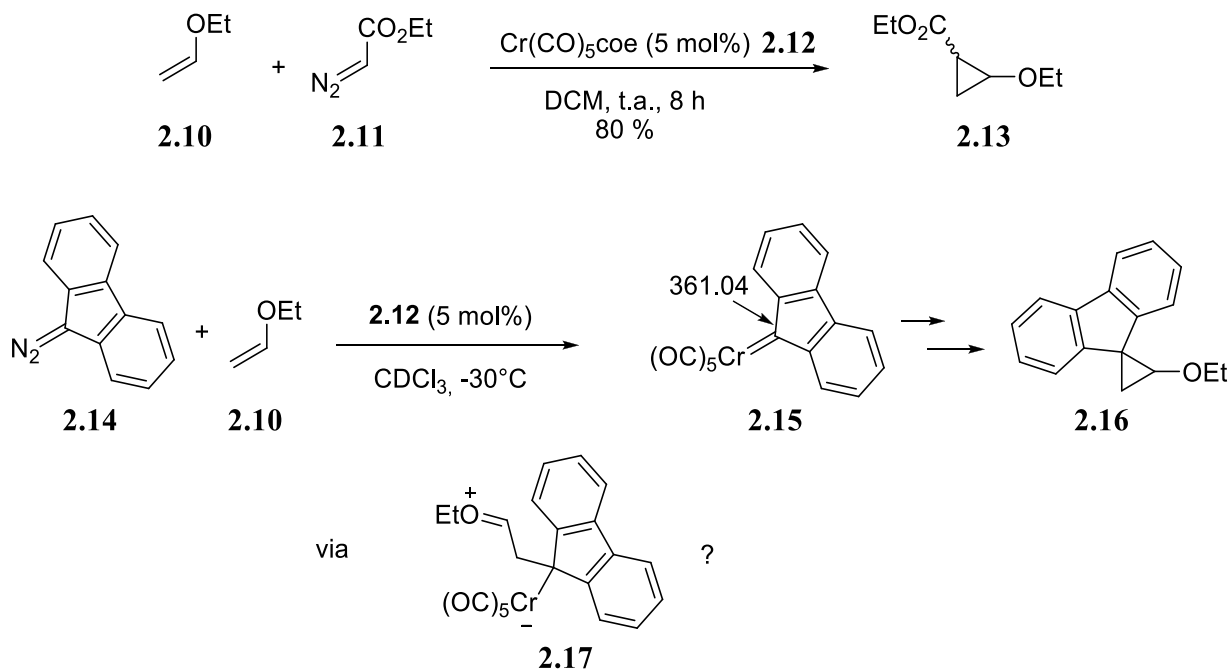


Schéma 2.3

Dans la même publication, les auteurs décrivent deux exemples de métathèse obtenues par l'intermédiaire d'un carbène de chrome généré *in situ* (schéma 2.4). Même si les auteurs n'ont pas isolé l'alkoxycarbène de chrome **2.22**, peut-être parce que celui-ci est en faible quantité, il doit nécessairement être formé pour générer le produit **2.20** et régénérer l'espèce de chrome nécessaire à la catalyse.<sup>46</sup> Cette métathèse inspirera une de nos stratégies pour l'atteinte de nos objectifs.

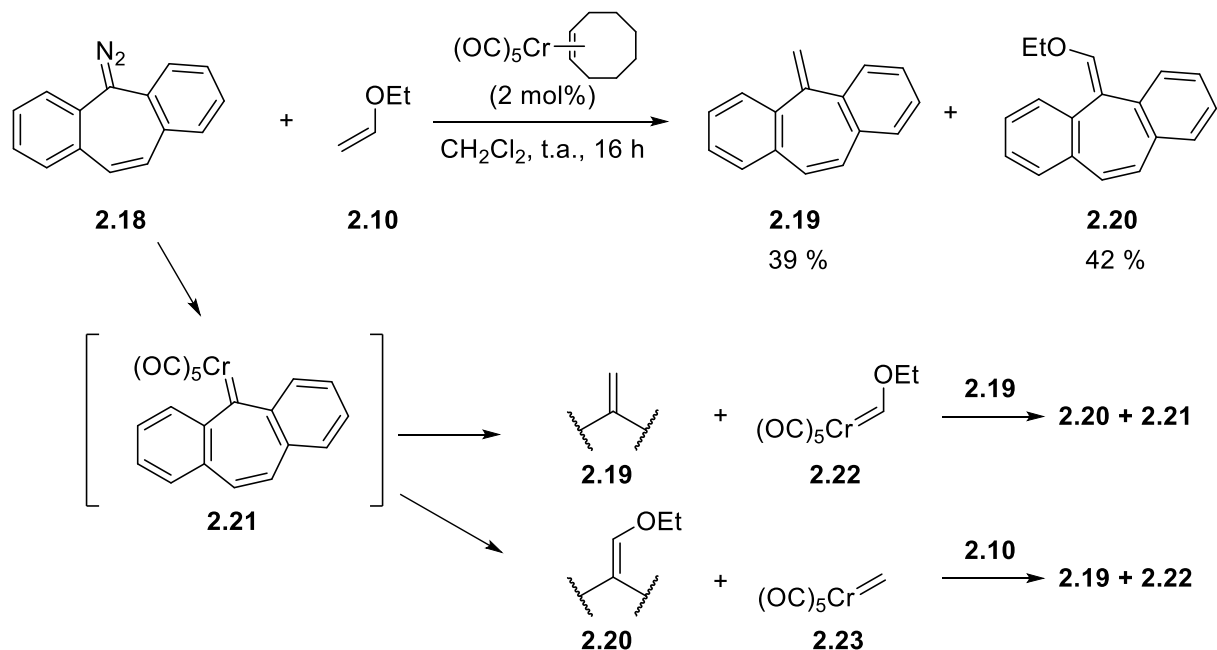


Schéma 2.4

En 2002, le groupe de Ohe et Uemura a réalisé la réaction de cyclopropanation entre la cétone **2.24** et l'éther de vinyle **2.25** avec une quantité catalytique de complexes de chrome  $\text{Cr}(\text{CO})_5 \cdot \text{THF}$ . Le furano-cyclopropane **2.26** a été obtenu avec un rendement de 60% (schéma 2.5).<sup>62</sup> Les auteurs ont réalisé cette transformation avec différents éthers d'énol et une autre cétone et les rendements varient entre 40 et 99%. Les auteurs proposent la formation de l'alkoxycarbène vinylogue de chrome **2.29**. Il est obtenu par activation de la double liaison (**2.27**) qui se fait attaquer par l'atome d'oxygène pour donner l'intermédiaire **2.28** qui réagit avec l'éther de vinyle **2.25**. À la différence d'un carbène libre, l'alkoxycarbène vinylogue **2.29** est suffisamment stable pour ne pas se réarranger.

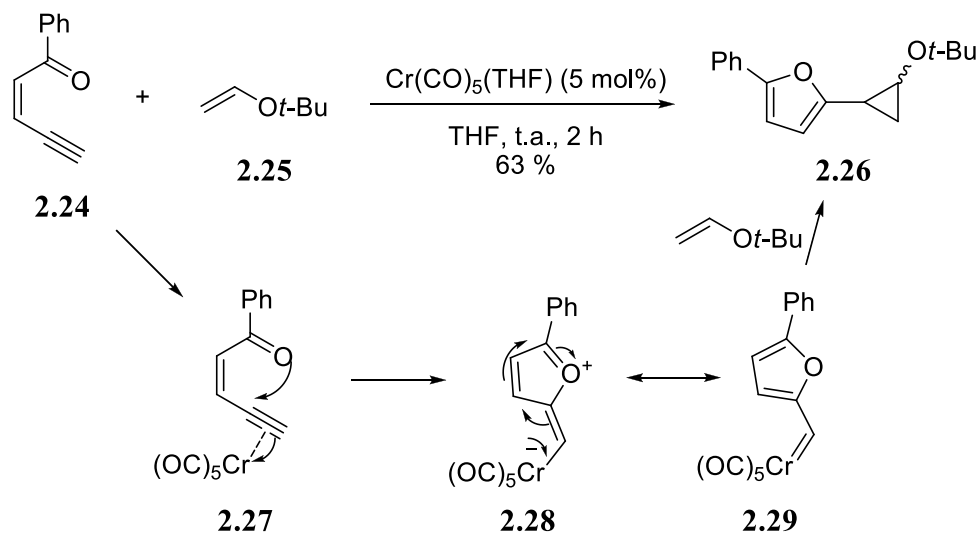


Schéma 2.5

Cette méthodologie d'utilisation d'alcyne activé par un complexe métallique qui est attaqué par un hétéroatome pour donner un carbène de Fischer a été utilisée par le groupe de Barluenga en 2005, qui a mis l'alcynol **2.30** en présence du complexe hexacarbonyle de tungstène et 2 mol% de  $\text{Et}_3\text{N}$  sous irradiation photochimique ou bien en présence d'une quantité catalytique de complexe de tungstène hexacarbonyle-THF pour obtenir le composé **2.31** avec des rendements de 86 et de 74% respectivement (schéma 2.6).<sup>63</sup>



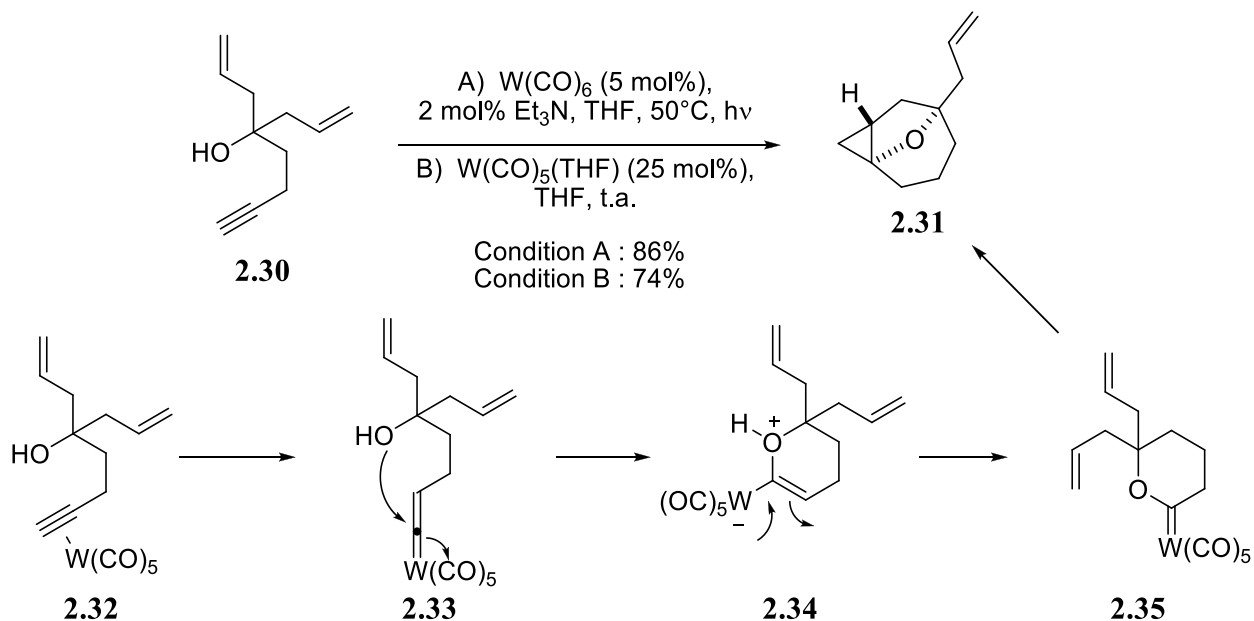


Schéma 2.6

Le premier exemple d'aminocarbène métallique (autre que le chrome) généré *in situ*, à notre connaissance date de 2020. C'est le groupe de Kakiushi qui a mis l'alcyne **2.41** en présence d'amine secondaire et une quantité catalytique de complexes métalliques de rhodium **2.42** et a obtenu le mélange de produits **2.43** avec un rendement de 70 % observé par RMN (schéma 2.7).<sup>64</sup>

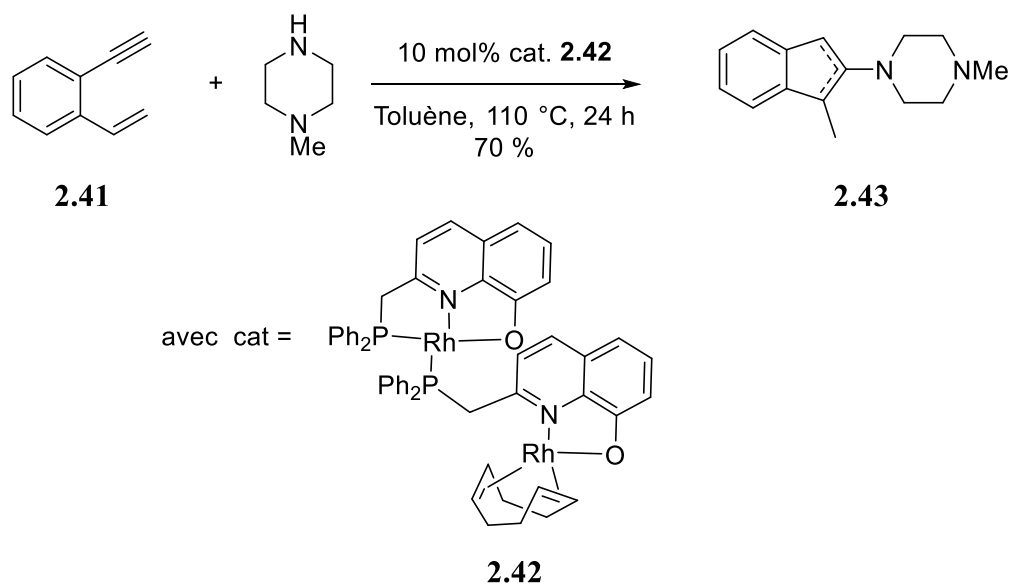


Schéma 2.7

Les auteurs ont fait l'expérience sur plusieurs amines, plusieurs catalyseurs différents et plusieurs ényne différents. Ils ont remarqué qu'un catalyseur riche en électrons donne les meilleurs résultats. Cependant les différents alcynes utilisés n'ont pas beaucoup d'influence sur la réaction. Les auteurs proposent le cycle catalytique suivant : une complexation du métal à la triple liaison de l'alcyne **2.41** et un réarrangement donne le carbène **2.44** qui se fait attaquer par l'amine et donne l'aminocarbène de rhodium **2.45**. Celui-ci fait une cycloaddition intramoléculaire de type [2+2] pour former le métallacyclobutane **2.46** et des étapes subséquentes donnent le produit **2.43** et un relargage du complexe métallique (schéma 2.8).

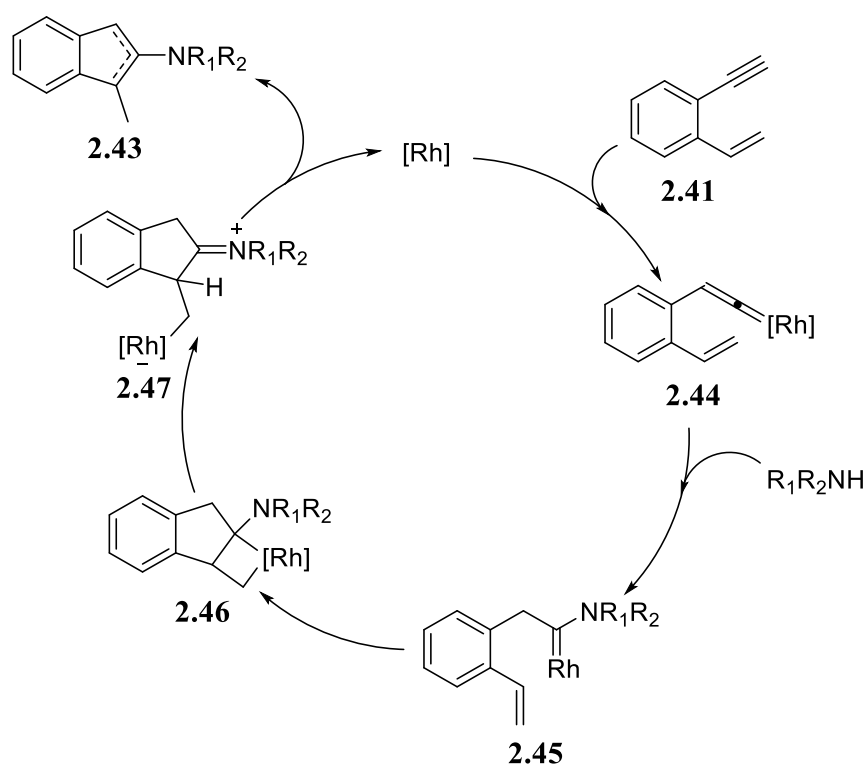


Schéma 2.8

Comme nous le pouvons le constater, il n'y a pas beaucoup d'exemples de réactions impliquant la formation d'un carbène de chrome de façon catalytique rapportés dans la littérature. Il n'y en a aucun pour former des alkoxy- ou des aminocarbènes de chrome, au mieux de notre connaissance. C'est pourquoi, il serait intéressant de développer une version catalytique de notre transformation. Le fait qu'il existe peu d'exemples peut nous montrer à quel point un tel développement risque d'être difficile,

d'autant plus que la connaissance de l'aminocarbène de rhodium généré de manière catalytique (c.f schéma 2.8) n'a été connu qu'après le début de nos recherches dans cette direction.

## 2.2. Vers la synthèse des composés aminodiazoïque

Le moyen le plus souvent utilisé dans la littérature pour générer des carbènes métalliques *in situ* est de passer par les espèces diazoïques. En particulier, il existe plusieurs exemples dans la littérature impliquant le rhodium.<sup>65</sup> Il existe, par contre, peu d'exemples impliquant le chrome (c.f schéma 2.3). La plupart des espèces diazoïques utilisées et rapportées dans la littérature ne possèdent pas d'hétéroatome oxygéné ou azoté lié au carbone portant le groupement diazo. Le seul exemple d'espèces diazoïque contenant un atome autre qu'un atome de carbone est le silicium et l'hydrogène (composé diazoïque **2.48**, figure 2.1).

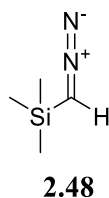


Figure 2.1

De plus, la génération de carbènes métalliques via des espèces diazoïques se fait souvent à température ambiante ou à basse température, car habituellement les espèces diazoïques ne sont pas très stables à haute température et sont souvent explosives.<sup>66</sup> Les  $\alpha$ -alkoxy et les  $\alpha$ -aminodiazo n'ont jamais été rapportés, probablement parce qu'ils sont très instables. Néanmoins, cela ne veut pas dire que la génération d'espèces diazoïques ne peut se faire à haute température *in situ* et qu'ils ne peuvent être captés immédiatement. Par exemple, l'utilisation de l'hydrazone **2.50** comme précurseur de l'espèce diazoïque **2.51** instable par chauffage a été rapportée par le groupe de Chen (schéma 2.9).<sup>67</sup>

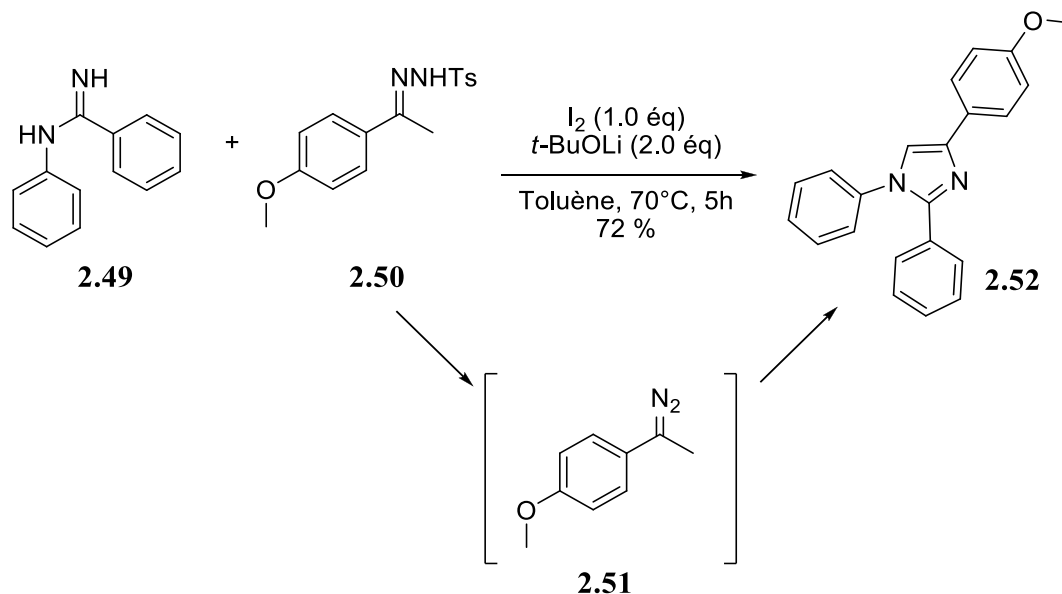


Schéma 2.9

Nous avons décidé de commencer par la synthèse d'une aminohydrazone, car la méthodologie pour préparer des hydrazones et conduire à des espèces diazoïques est la plus utilisée dans la littérature. Dans notre cas, elle servirait à générer l'aminocarbène de chrome **1.61** que nous avons déjà préparé de façon stoechiométrique (c.f schéma 1.12) en utilisant une quantité catalytique d'un complexe de chrome (schéma 2.10). Cela veut dire que nous devons synthétiser un composé aminodiazo **2.53** *in situ* à partir d'une hydrazone **2.54** qui elle est fabriquée à partir du formamide **1.60**. La cyclisation de l'aminocarbène nous donnerait le produit **2.55**. Nous utiliserons le  $\text{Cr}(\text{CO})_5(\text{coe})$ , car celui-ci a été montré capable de faire un carbène de chrome carboné en présence d'espèces diazoïques (c.f. schéma 2.3 et 2.4).

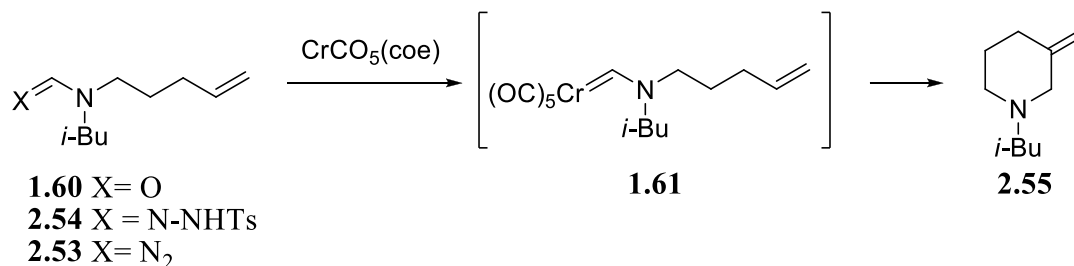


Schéma 2.10

Premièrement, nous avons synthétisé le 1-chlorobenzotriazole **2.57** avec un rendement de 33 % en traitant le benzotriazole **2.56** dans une solution d'hypochlorite de sodium à 50% dans l'acide acétique comme l'a

fait le groupe de Cava (schéma 2.11).<sup>68</sup> Nous nous sommes inspirés de la méthodologie utilisée par Katritzky qui a mis en présence le diméthylformamide **2.59**, de la triphénylphosphine et le 1-chlorobenzotriazole **2.57** pour obtenir l'ion amidinium **2.60**.<sup>69</sup> Le même groupe a par la suite mis l'ion amidinium **2.60** en présence d'hydrazine et obtenu l'aminohydrazone **2.61** (schéma 2.11).<sup>70</sup>

Malheureusement, le 1-chlorobenzotriazole **2.57**, n'a pas réagi avec le formamide **1.60** dans les mêmes conditions réactionnelles que celles rapportées par le groupe de Katritzky. Nous n'avons observé que de la dégradation (schéma 2.11).

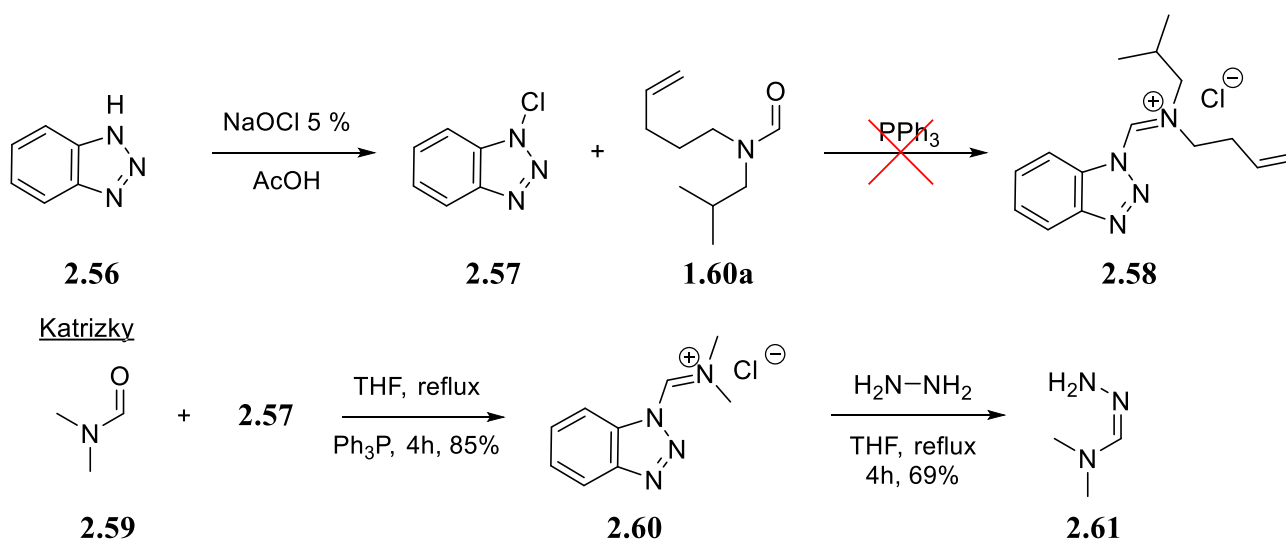


Schéma 2.11

Une autre façon d'obtenir des aminohydrazones à partir de formamide est d'activer ce dernier avec l'anhydride triflique.<sup>71</sup> Nous avons synthétisé le formamide **1.60b** de la même manière que le formamide **1.60a** (c.f. schéma 1.12). Nous avons ensuite traité les formamides **1.60a-b** avec l'anhydride triflique dans l'éther. Sachant que les sels iminium **2.62a-b** obtenus sont très réactifs, nous les avons soumis dans le même pot réactionnel à l'action de la tosylhydrazine et nous avons obtenu les aminotosylhydrazones **2.63a-b** (schéma 2.12).

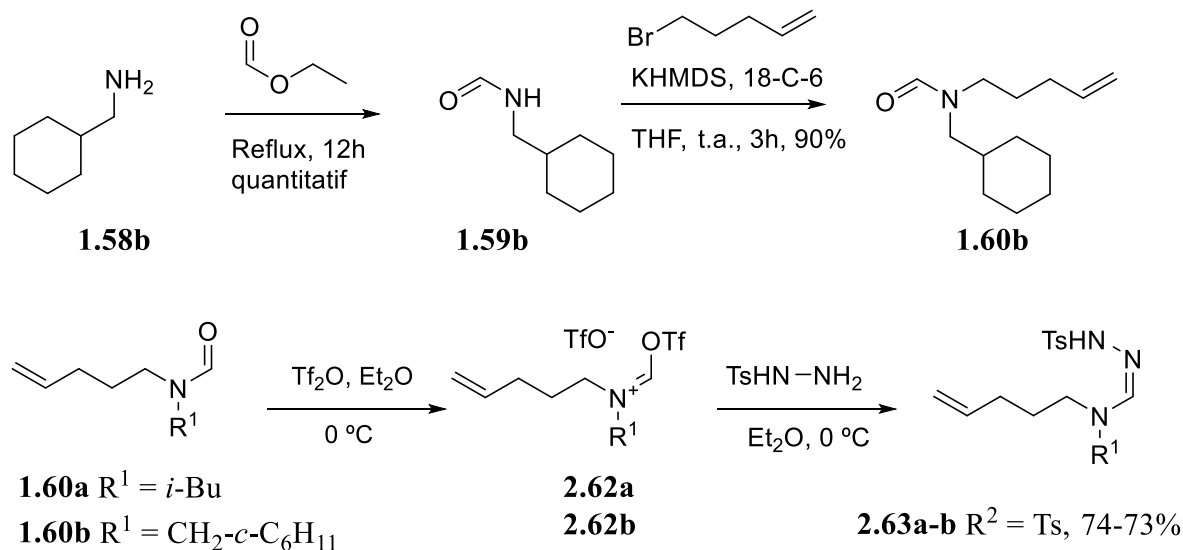


Schéma 2.12

L'aminotosylhydrazone **2.63** a été mise en présence d'une base à haute température, dans les conditions habituelles pour obtenir les composés diazoïques à partir d'hydrazones, mais malheureusement nous avons seulement obtenu du produit de départ (schéma 2.13). Plusieurs bases (LDA, *t*-BuOK, NaH, *n*-BuLi) et une température qui varie entre 80 et 160 °C n'ont pas permis de former le composé diazoïque **2.64**.

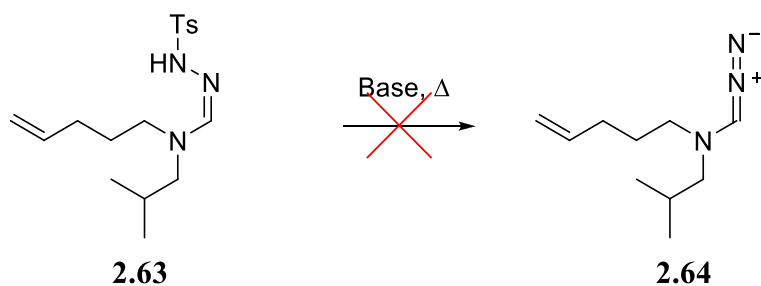


Schéma 2.13

Nous avons décidé de refaire les expériences en présence du complexe de chrome  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  pour voir si le complexe pouvait influencer la réactivité de l'aminotosylhydrazone **2.63** et former *in situ* l'aminocarbène de chrome **1.61** qui, sous l'effet de la chaleur, aurait cyclisé pour donner la pipéridine **2.55**. Cependant, nous avons obtenu seulement du produit de départ (schéma 2.14).

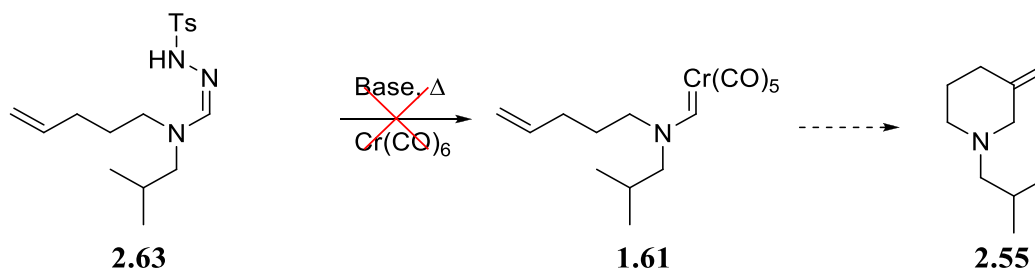


Schéma 2.14

En 2016, Patrick Cyr et ses collaborateurs ont obtenu des aminocyclopropanes en faisant réagir des aminotosylhydrazones **2.65** avec des styrènes **2.66** en absence d'espèces métalliques (schéma 2.15).<sup>72</sup> Il est à noter que toutes les hydrazones rapportées dans cet article possèdent un groupement aromatique ou un ester sur l'hydrazone ( $\text{R}^1$ ). Ces groupements ont pour effet de stabiliser le carbène qui pourrait être obtenu et ainsi permettre sa formation alors que dans notre cas l'hydrogène n'a aucun effet sur la stabilisation du carbène qui pourrait être obtenu. Pourtant, ce groupement ne devrait pas augmenter la vitesse de la formation du composé diazoïque.

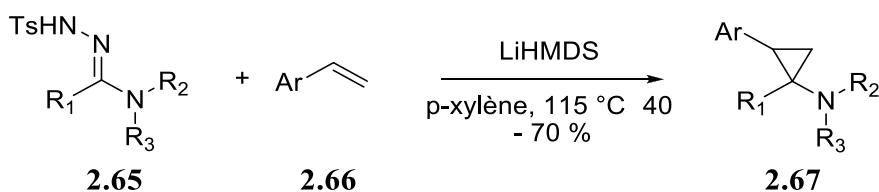


Schéma 2.15

À la suite de ces résultats décevants, nous avons abandonné cette voie pour explorer une autre façon de réaliser ces aminocarbènes de chrome *in situ* en passant par une métathèse de carbène.

### 2.3. Essai de métathèse de carbènes de chrome

Le premier exemple de réaction de métathèse de carbène de chrome a été réalisé dans le groupe de Dötz (c.f. schéma 2.4).<sup>46</sup> Nous nous sommes inspirés de ces résultats pour développer notre prochaine stratégie. Nous pensons mettre une énamine **2.68** en présence de la même espèce diazoïque **2.18** et du complexe métallique de chrome qui formerait l'intermédiaire carbène de chrome **2.21**. Nous avons bon espoir que la métathèse entre l'énamine **2.68** et le carbène de chrome **2.21** fournirait l'aminocarbène de chrome **1.61**

puisque celui-ci est beaucoup plus stable. Les réactions de métathèse étant souvent à réversibles, la stabilité accrue de l'aminocarbène de chrome **1.61** devrait déplacer l'équilibre dans le sens voulu. Par la suite, la cyclisation de cet aminocarbène fournirait à la fois le produit voulu **2.55** et relarguerait le catalyseur de chrome (schéma 2.16). Le seul inconvénient dans notre stratégie était que la formation du carbène **2.21**, dans l'expérience de Dötz, se fait à température ambiante alors que la cyclisation de l'aminocarbène **1.61** requiert des températures plus élevées (110 °C).

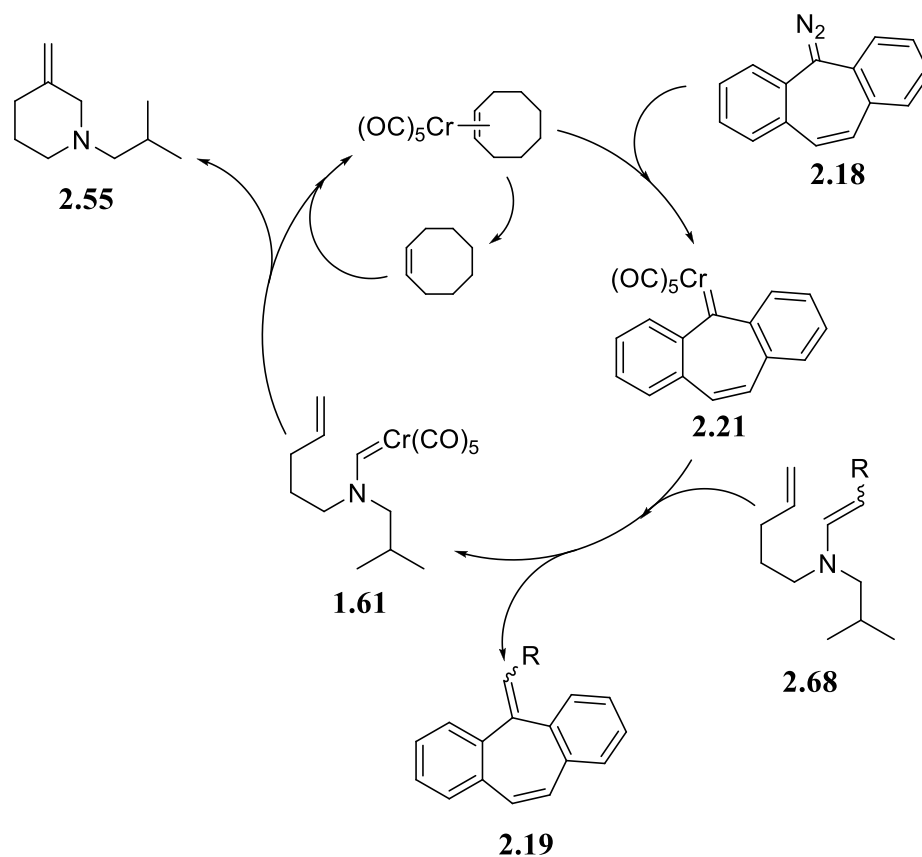


Schéma 2.16

Nous avons tout d'abord synthétisé les différents réactifs. Pour l'espèce diazoïque, nous sommes partis de la cétone **2.69** que nous avons mis en présence d'hydrazine monohydrate pour obtenir l'hydrazone **2.70**. Par la suite nous avons oxydé cette hydrazone avec du HgO pour obtenir l'espèce diazoïque **2.18** avec un bon rendement de 92 % (schéma 2.17).



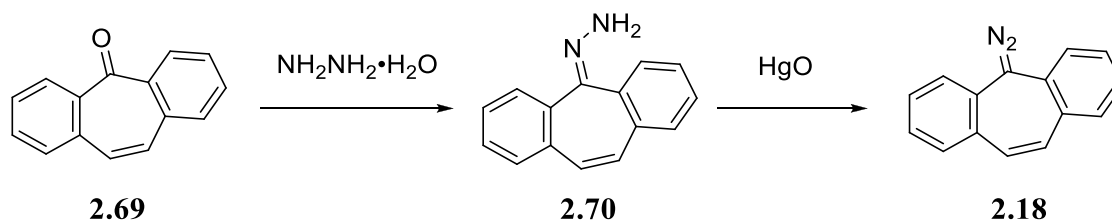


Schéma 2.17

D'autre part, nous avons synthétisé avec un rendement de 40% le complexe métallique cyclooctane-pentacarbonyle de chrome, selon la méthode utilisée par Grevels et Skribbe, en faisant réagir le complexe  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  dans une solution de pentane avec du cyclooctène sous irradiation lumineuse à 350 nm (schéma 2.18).<sup>73</sup> Le bas rendement pourrait être dû à la lampe UV que nous avons utilisée. Les auteurs utilisent une lampe au mercure Philips HPK 125 W qui a un spectre plus large que celle utilisée dans le laboratoire qui a une longueur d'onde précise de 350 nm.<sup>74</sup> La purification de ce composé est d'autant plus difficile que celui-ci semble sensible à la chaleur et à l'air. Malgré tout cela, le composé a été isolé dans un rendement convenable de 40%.

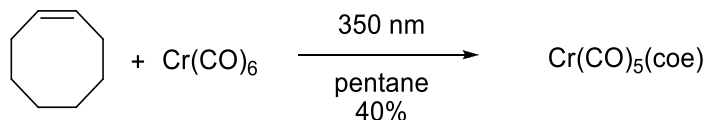


Schéma 2.18

Pour synthétiser l'énamine **2.68**, nous avons monoalkylé l'isobutylamine **1.58a** avec du 1-bromopentène pour obtenir l'amine **2.71**. Celle-ci a été transformée en énamine **2.68** en utilisant la méthodologie du groupe du P<sup>r</sup> Guillaume Bélanger impliquant le valéraldéhyde et du tamis moléculaire 4Å (schéma 2.19).<sup>75</sup> L'énamine **2.69** s'avère sensible et s'hydrolyse facilement. Elle ne peut être stockée très longtemps.

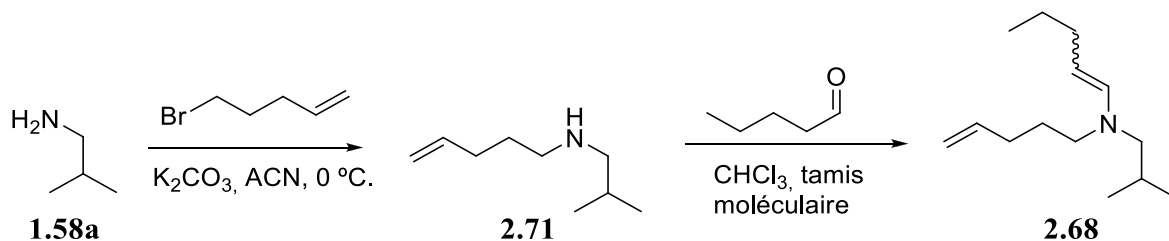


Schéma 2.19

Avant d'essayer la réaction avec les composés synthétisés, nous avons reproduit la réaction effectuée par le groupe de Dötz, et avons observé les produits proposés par les auteurs. Cependant, le rendement était plus faible et nous croyons que cela est dû à l'instabilité du complexe de chrome et du composé diazoïque **2.18**. Malgré cela, encouragés par ce succès, même partiel, nous avons essayé de réaliser la cyclisation dans les mêmes conditions, en substituant l'éther d'énol **2.10** par l'énamine **2.68** au reflux du méthylcyclohexane. Le choix du méthylcyclohexane n'est pas anodin : en effet, l'utilisation de solvant comme le toluène pourrait interférer avec la réaction, car celui-ci complexe facilement les espèces de chrome ce qui pourrait rendre le complexe de chrome totalement inactif.

Malheureusement, nous n'avons pas obtenu de produit de cyclisation, mais plutôt de l'amine **2.71** après purification (schéma 2.20). Ceci serait dû à la piètre stabilité des substrats impliqués incluant l'énamine de départ, le composé diazoïque **2.18**, le complexe de chrome  $\text{Cr}(\text{CO})_5(\text{coe})$  et peut-être l'arylcabène de chrome **2.21** qui sont tous fragiles à des températures élevées. Il est inutile ici de relater entièrement les dizaines d'essais effectués avec des substrats repurifiés et séchés, en variant le solvant (THF), en essayant différents catalyseurs dont les complexes  $\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{PPh}_3$ ,  $\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{THF}$  et qui se sont toutes avérées infructueuses. Il semble que la température élevée, absolument nécessaire pour la cyclisation de l'aminocarbène de chrome, est incompatible avec les espèces impliquées pour effectuer la métathèse.

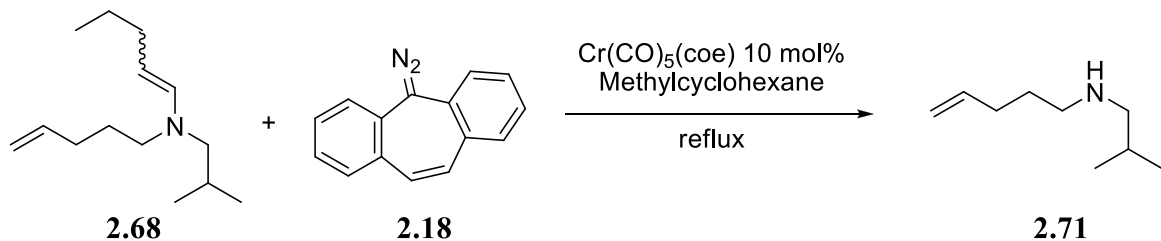


Schéma 2.20

Au vu de ces résultats, nous avons changé d'approche pour générer *in situ* les aminocarbènes de chrome.

#### 2.4. Tentatives de cyclisation d'aminocarbènes à l'aide de carbénoïdes

D'autres moyens existent pour synthétiser des carbènes de chrome en passant par une espèce carbénoïde. Le groupe de Dötz a réussi à synthétiser un alkoxy-carbène de chrome **2.73**, dérivé d'un sucre, à partir de l'organolithien **2.72** et d'un de deux complexes de chrome avec des rendements moyens, mais acceptables (schéma 2.21).<sup>76</sup> Le mécanisme suggéré pour obtenir l'alkoxy-carbène de chrome commence par une dissociation du ligand (L = PPh<sub>3</sub> ou THF) du complexe de chrome suivie d'une attaque de l'organolithien sur le complexe de chrome pour donner l'intermédiaire **2.74**. L'atome de chrome étant chargé négativement, il rabat sa densité électronique sur le carbone ce qui entraîne une éjection de l'éther silylé. Fait intéressant, le même groupe a synthétisé un aminocarbène par ouverture de l'alkoxy-carbène **2.73** avec de l'ammoniac (schéma 2.21). Tout ceci se produit avec une quantité stoechiométrique du complexe de chrome.

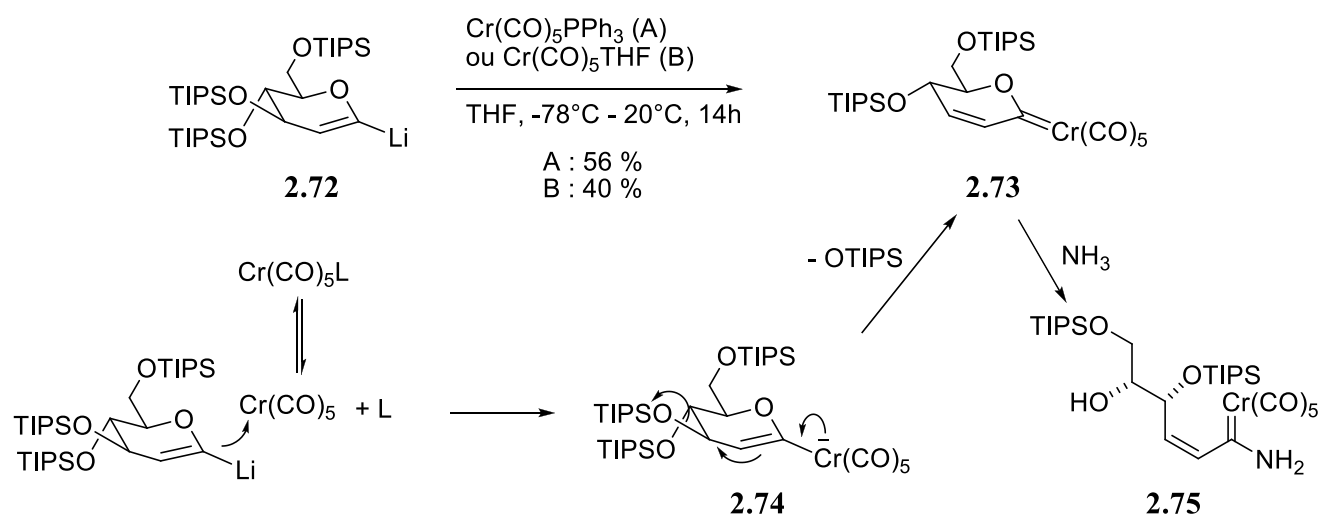


Schéma 2.21

Dans l'exemple précédent, le complexe de chrome est attaqué par une espèce nucléophile et fait une rétrodonation sur le carbone qui éjecte un groupe partant formant un carbène. Nous avons donc extrapolé jusqu'à l'idée de faire une espèce aminée **2.76** comportant en alpha un carbone qui peut être déprotoné et qui possède un groupe partant X. La déprotonation transforme l'espèce en nucléophile **2.77** qui attaque le complexe de chrome et le charge négativement (**2.78**). Il est maintenant capable d'éjecter le groupe partant pour former un aminocarbène de chrome **2.79**. La cyclisation voulue générerait le produit **2.80** et régénérerait le complexe de chrome (schéma 2.22). Le tout doit être compatible avec des températures élevées.

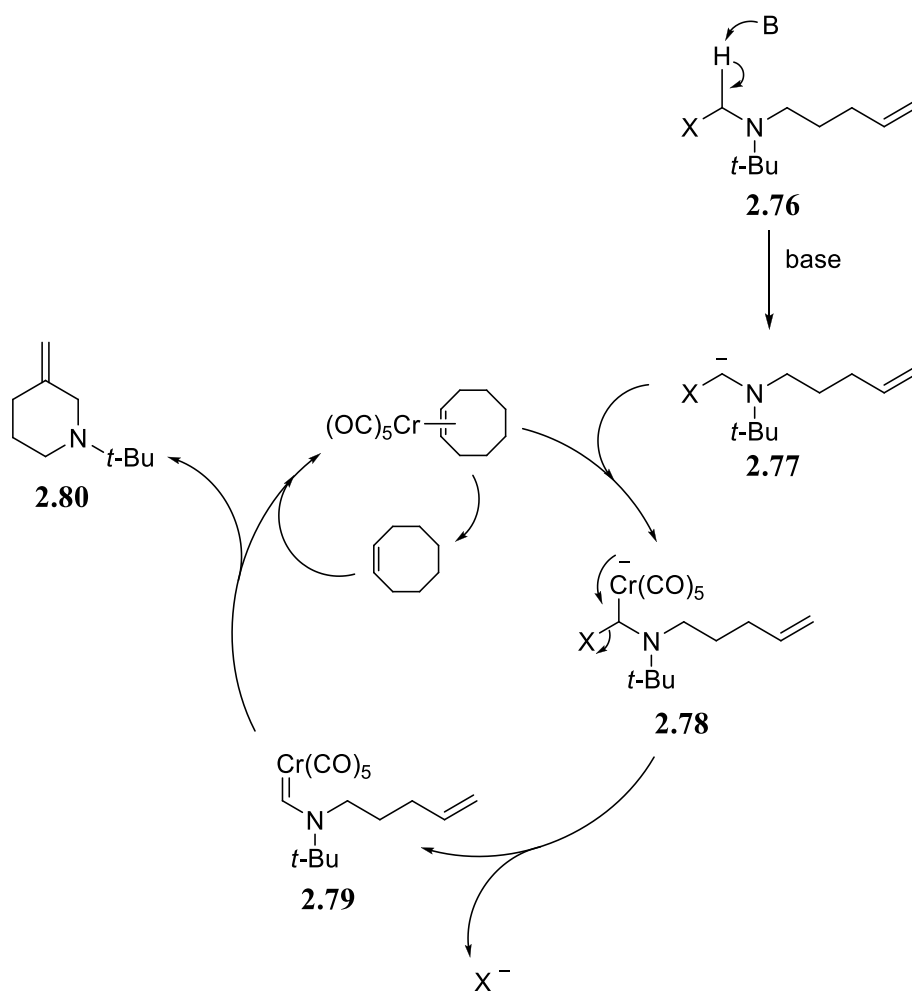


Schéma 2.22

La conception du substrat **2.76** repose sur le choix du groupement X. Il doit rendre le proton sur le carbone acide tout en gardant l'anion formé suffisamment nucléophile pour qu'il puisse attaquer le complexe de chrome. De plus, l'espèce  $X^-$  relarguée ne doit pas interférer avec la réaction. Trois composés, chacun avec un type de groupement X différent, ont été considérés, soit un aminonitrile **2.81**, un aminothioéther **2.82** et un aminoéther **2.83** (figure 2.2).

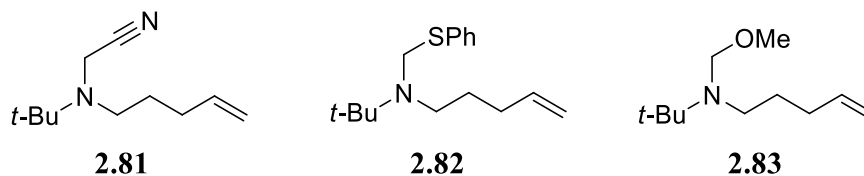


Figure 2.2

Pour synthétiser ces composés aminés, nous sommes partis de la *t*-butylamine **2.84** qui a été alkylée par le 1-iodopent-4-ène au reflux du glycérol pour donner l'amine secondaire **2.85** avec un rendement de 80%. L'amine secondaire a été alkylée avec du bromoacétonitrile pour donner l'aminonitrile **2.81** avec 90% de rendement. Alternativement, elle a été mise en présence de thiophénol et d'une solution de formaldéhyde à 80 °C pour obtenir l'aminothioéther **2.82**. Finalement, il a été réagi avec du méthanol et du paraformaldéhyde pour donner l'aminoéther **2.83** avec 65% de rendement (schéma 2.23).

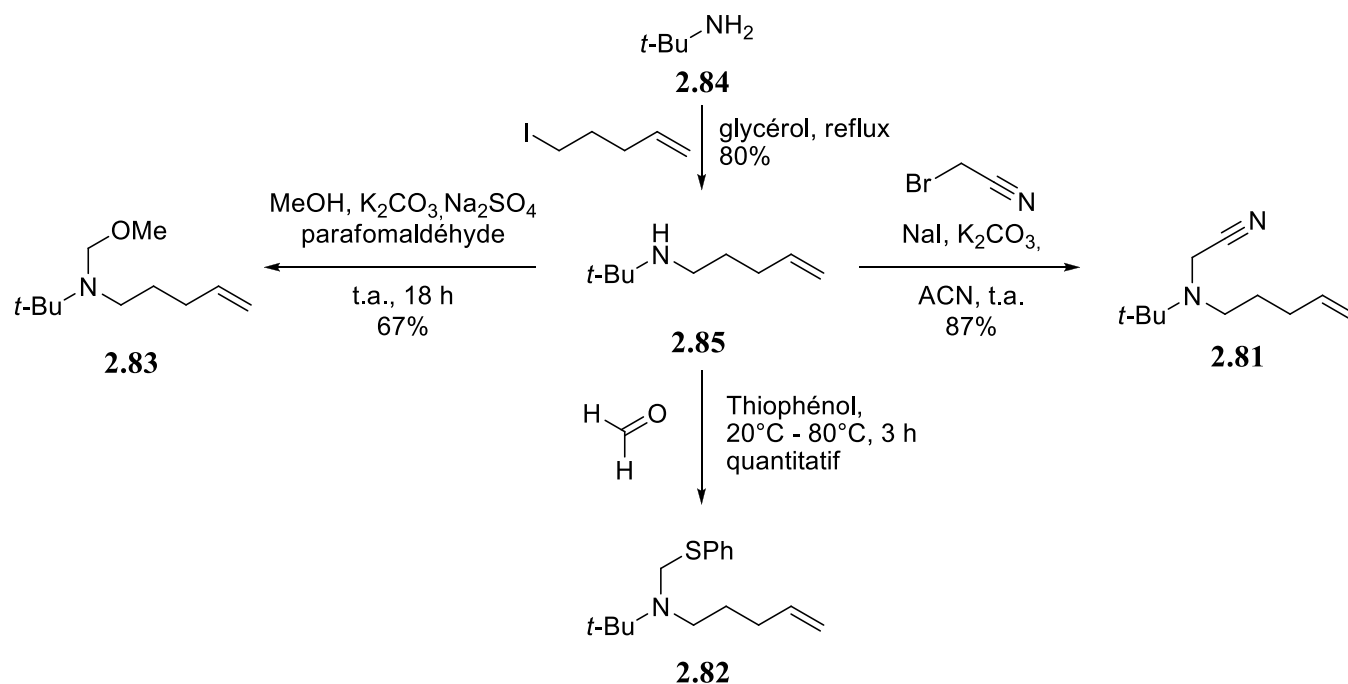


Schéma 2.23

La préparation de deux complexes de chrome  $\text{Cr}(\text{CO})_5 \cdot \text{THF}$  et  $\text{Cr}(\text{CO})_5 \cdot \text{PPh}_3$  a été réalisée. Le complexe de  $\text{Cr}(\text{CO})_5 \cdot \text{THF}$  a été obtenu en irradiant une solution  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  dans du THF à 350 nm, la solution rougeâtre obtenue a été utilisée sans isolation, car ce complexe est très sensible comme l'a rapporté le groupe de Subasi et Temel.<sup>77</sup> Le complexe  $\text{Cr}(\text{CO})_5 \cdot \text{PPh}_3$  a été synthétisé avec un rendement de 65%

suivant le protocole d'Hor et ses collaborateurs, c'est-à-dire en réagissant  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  avec le dihydrate de *N*-oxyde de triméthylamonium et la triphénylphosphine.<sup>78</sup>

En plus de ces deux complexes, nous avons imaginé une troisième source de chrome soit l'aminocarbène de chrome **2.86**. Nous avons synthétisé l'aminocarbène de chrome **2.86** en 5 étapes à partir du 4-pentyn-1-ol suivant la procédure réalisée par Louis-Philippe D.Lefebvre.<sup>79</sup> Sa cyclisation est connue et donne le complexe **2.87**, qui s'apparente au complexe  $\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{coe}$ , avec un très bon rendement. Contrairement aux autres sources de chrome, nous savons que le complexe **2.87** résiste aux températures requises pour la cyclisation puisqu'il est généré dans les mêmes conditions.

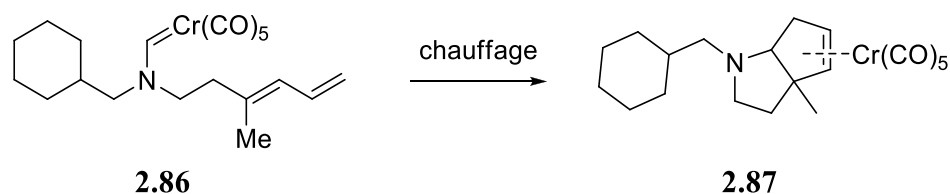


Schéma 2.24

En premier lieu, nous nous sommes assurés que la déprotonation serait possible et efficace. Plusieurs conditions de déprotonation pour obtenir l'anion **2.77** ont été testées et le schéma 2.25 résume celles qui ont fonctionné. Avec l'aminonitrile **2.81**, l'utilisation de  $\text{NaH}$  a permis la déprotonation en alpha du nitrile. Son piégeage avec le  $\text{D}_2\text{O}$  a produit l'aminonitrile **2.81-d<sub>1</sub>** avec une incorporation du deutérium quasi quantitative. La déprotonation de l'aminothioéther **2.82** a aussi été possible avec du  $\text{NaH}$  et l'obtention du produit deutéré **2.82-d<sub>1</sub>** est quantitative. La déprotonation de l'ainoéther **2.83** requiert une base plus forte. La base de Schlösser, faite à partir de *t*-BuOK et de *n*-BuLi, a fait l'affaire et le produit deutéré **2.83-d<sub>1</sub>** a été obtenu dans un excellent rendement (schéma 2.25).

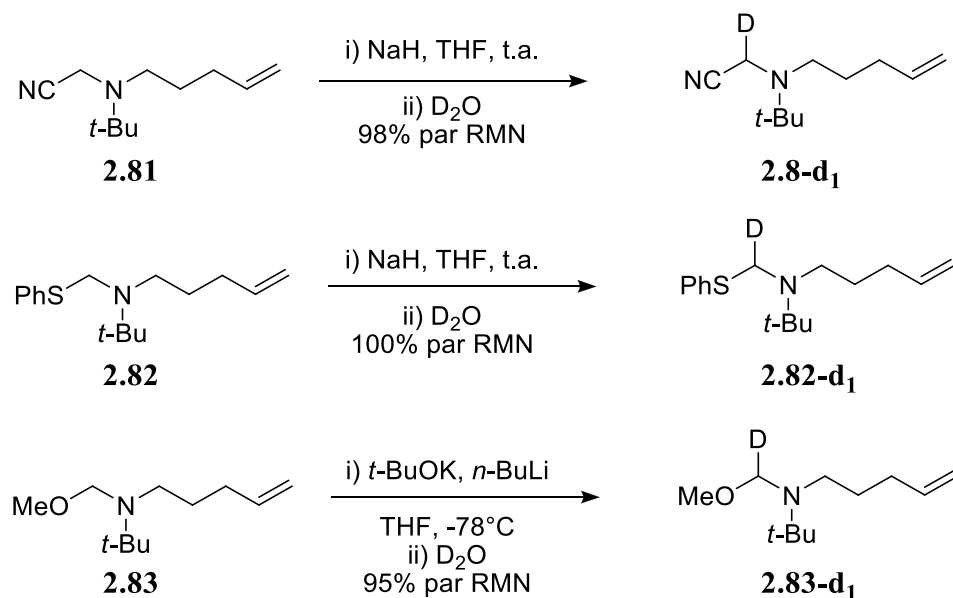


Schéma 2.25

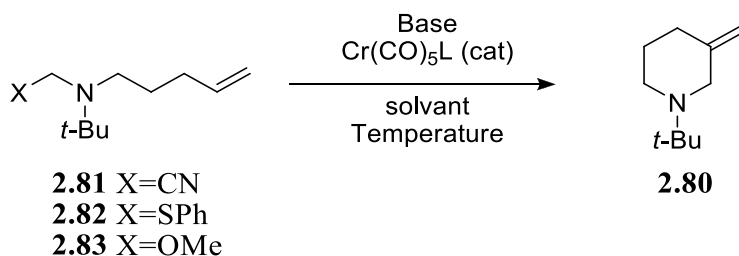
Le tableau 2.1 résume les résultats de nos expériences de cyclisation. En premier, l'aminonitrile **2.81** a été mis en présence d'une quantité catalytique de Cr(CO)<sub>6</sub>, de PPh<sub>3</sub> dans le méthylcyclohexane (MCH) à 101 °C, sans base de façon à vérifier la stabilité des différents réactifs aux conditions de réaction (entrée 1). Aucune réaction, mais aucune décomposition n'a été observée. En chauffant l'aminonitrile **2.81** à 101 °C en présence de trois équivalents de NaH et de l'aminocarbène **2.86** (schéma 2.24), aucune réaction n'a été observée (entrée 2). Notez que la déprotonation dans le MCH est visuellement vérifiable grâce au dégagement d'hydrogène moléculaire. À 160 °C (tube scellé) on n'observe que de la dégradation de l'aminonitrile peut-être dû à l'excès de base (entrée 3). Abaisser le nombre d'équivalents de NaH à 1.5, utiliser les complexes de chrome **2.86**, Cr(CO)<sub>6</sub> Cr(CO)<sub>5</sub>•THF, ou Cr(CO)<sub>5</sub>•PPh<sub>3</sub>, changer le solvant pour du THF, et varier la température de 100 à 160 °C n'a provoqué aucune réaction (entrées 4 à 8). Lorsque le catalyseur **2.86** est utilisé, on observe, en plus de l'aminonitrile de départ, du produit de cyclisation **2.87** (schéma 2.24) accompagné d'une trace de formamide venant de l'oxydation de **2.86**. Cette observation ne prouve pas que l'espèce de chrome généré est capable de turn-over.

Lorsque l'aminosulfure **2.82** a été mis en présence de NaH, d'aminocarbène **2.86** en quantité catalytique et de PPh<sub>3</sub> dans le méthylcyclohexane à 160 °C, un produit de complexation du chrome sur la partie aromatique du phénylthioéther a été observé, probablement le complexe η<sup>6</sup> **2.87** (entrée 9 et figure 2.3). Cette complexation pose un problème, car celle-ci séquestre le catalyseur et l'empêche de circuler. C'est pourquoi l'aminosulfure **2.82** n'a pas été étudié plus à fond.



L'aminoéther **2.83** déprotoné avec la base de Schlösser serait sans doute le plus nucléophile des intermédiaires jusqu'ici étudiés. Celui-ci a été mis en présence de 1 équivalent de complexe de chrome  $\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{PPh}_3$  dans une solution de THF, d'abord à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pour tenter d'observer la formation de l'aminocarbène de chrome **2.79**, mais aucune réaction n'a été observée (entrée 10). Le même aminoéther déprotoné a été utilisé dans les mêmes conditions, mais avec une quantité catalytique du complexe de chrome, à température ambiante, à  $120\text{ }^\circ\text{C}$  et à  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , mais chaque fois, aucune réaction n'a été observée (entrées 11-13, respectivement).

Tableau 2.1. Résultats des réactions impliquant l'aminonitrile **2.81**, l'aminothioéther **2.82**, et l'aminoéther **2.83**.



Entrée	Réactif	Base (éq.)	Catalyseur <sup>a</sup>	Additif	Solvant <sup>b</sup>	Temp.	Résultats <sup>c</sup>
1	<b>2.81</b>	-	$\text{Cr}(\text{CO})_6$	$\text{PPh}_3$	MCH	$101\text{ }^\circ\text{C}$	P.D.
2	<b>2.81</b>	NaH (3)	<b>2.86</b>		MCH	$101\text{ }^\circ\text{C}$	P.D.
3	<b>2.81</b>	NaH (3)	<b>2.86</b>		MCH	$160\text{ }^\circ\text{C}$	Dégradation
4	<b>2.81</b>	NaH (1.5)	$\text{Cr}(\text{CO})_6$		THF	$100\text{ }^\circ\text{C}$	P.D.
5	<b>2.81</b>	NaH (1.5)	$\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{THF}$		THF	$100\text{ }^\circ\text{C}$	P.D.
6	<b>2.81</b>	NaH (1.5)	$\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{THF}$		THF	$160\text{ }^\circ\text{C}$	P.D.
7	<b>2.81</b>	NaH (1.5)	<b>2.86</b>		MCH	$160\text{ }^\circ\text{C}$	P.D. + <b>2.87</b>
8	<b>2.81</b>	NaH (1.5)	$\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{PPh}_3$		MCH	$160\text{ }^\circ\text{C}$	P.D.
9	<b>2.82</b>	NaH	<b>2.86</b>	$\text{PPh}_3$	MCH	$160\text{ }^\circ\text{C}$	<b>2.88<sup>c</sup></b>
10	<b>2.83</b>	Schlösser	$\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{PPh}_3^{\text{d}}$	$\text{PPh}_3$	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	P.D. et dég.
10	<b>2.83</b>	-	$\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{PPh}_3$	$\text{PPh}_3$	MCH	$25\text{ }^\circ\text{C}$	P.D. et dég.
10	<b>2.83</b>	-	$\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{PPh}_3$	$\text{PPh}_3$	MCH	$120\text{ }^\circ\text{C}$	P.D. et dég.
10	<b>2.83</b>	-	$\text{Cr}(\text{CO})_5\cdot\text{PPh}_3$	$\text{PPh}_3$	MCH	$160\text{ }^\circ\text{C}$	P.D. et dég.

a) 10 mol% sauf indication contraire. b) MCH = méthylcyclohexane. c) P.D. = produit de départ c) voir figure 2.3 pour la structure du produit isolé. d) 1 équivalent.

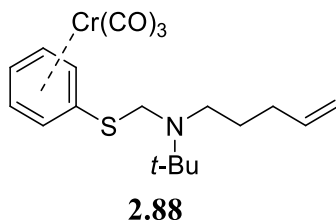


Figure 2.3

Quelque peu découragé de ces résultats négatifs, nous nous sommes convaincus que peut-être les complexes de chrome utilisés ne sont pas stables dans ces conditions de réactions ou encore qu'ils complexent trop fortement le produit aminé, les éliminant ainsi du cycle catalytique. Une analyse de la littérature de ces complexes de chrome indique qu'ils ne sont que rarement utilisés dans des conditions de température élevée. Nous avons donc décidé d'abandonner pour l'instant nos tentatives d'inventer une version catalytique de la réaction de cyclisation des aminocarbènes de chrome portant un alcène.

## 2.5. Conclusion et perspectives

Malgré tous les efforts consentis dans nos tentatives de cyclisation d'aminocarbènes de chrome générés catalytiquement *in situ*, aucune n'a réussi.

Ceci serait peut-être dû au choix des complexes de chromes que nous avons fait. Il est possible que l'attaque de l'espèce anionique sur ces complexes de chrome ne se fasse pas due à leur faible caractère nucléophile.

Fabriquer un composé comme **2.89** possédant un triéthylborane qui aurait un comportement de type carbénoïde et ferait l'équivalent d'une transmétallation, pourrait en principe conduire à un aminocarbène de chrome. Le groupe de Yamaguchi et d'Ito a réussi à synthétiser le NHC de molybdène **2.94** en utilisant le  $\text{LiBEt}_3\text{H}$  pour déprotonner le précurseur le sel d'imidazolium **2.92** pour en faire le NHC de bore **2.93**. Celui-ci est chauffé aux reflux du toluène en présence de  $\text{Mo(CO)}_6$  et l'échange a lieu pour donner le complexe **2.94** (schéma 2.26).<sup>80</sup> Cette idée est restée inexplorée, car la synthèse du composé **2.89** ne serait pas triviale et nous avons choisi de mettre nos énergies ailleurs.

De même, le groupe de Chung a réussi un échange similaire entre un alkoxycarbène de chrome **2.95** et le sel d'imidazolium **2.92** pour obtenir le NHC de chrome **2.96**. La force motrice de cet échange doit être

certainement la stabilité du carbène NHC final. Les auteurs ne fournissent pas vraiment de mécanisme pour cet échange. Aussi, en générant l'hydruure de chrome pentacarbonyle à l'aide du NaBH<sub>4</sub> et du chrome hexacarbonyle<sup>81</sup> il est possible de déprotoner l'imidazolium **2.98** et d'obtenir l'aminocarbène **2.99** (schéma 2.26).<sup>82</sup> Cependant, il est peu probable qu'un sel d'iminium comme **2.97**, qui serait requis dans ces deux cas, puisse se faire déprotoner dans ces conditions. Nous n'avons pas poursuivi cette idée non plus.

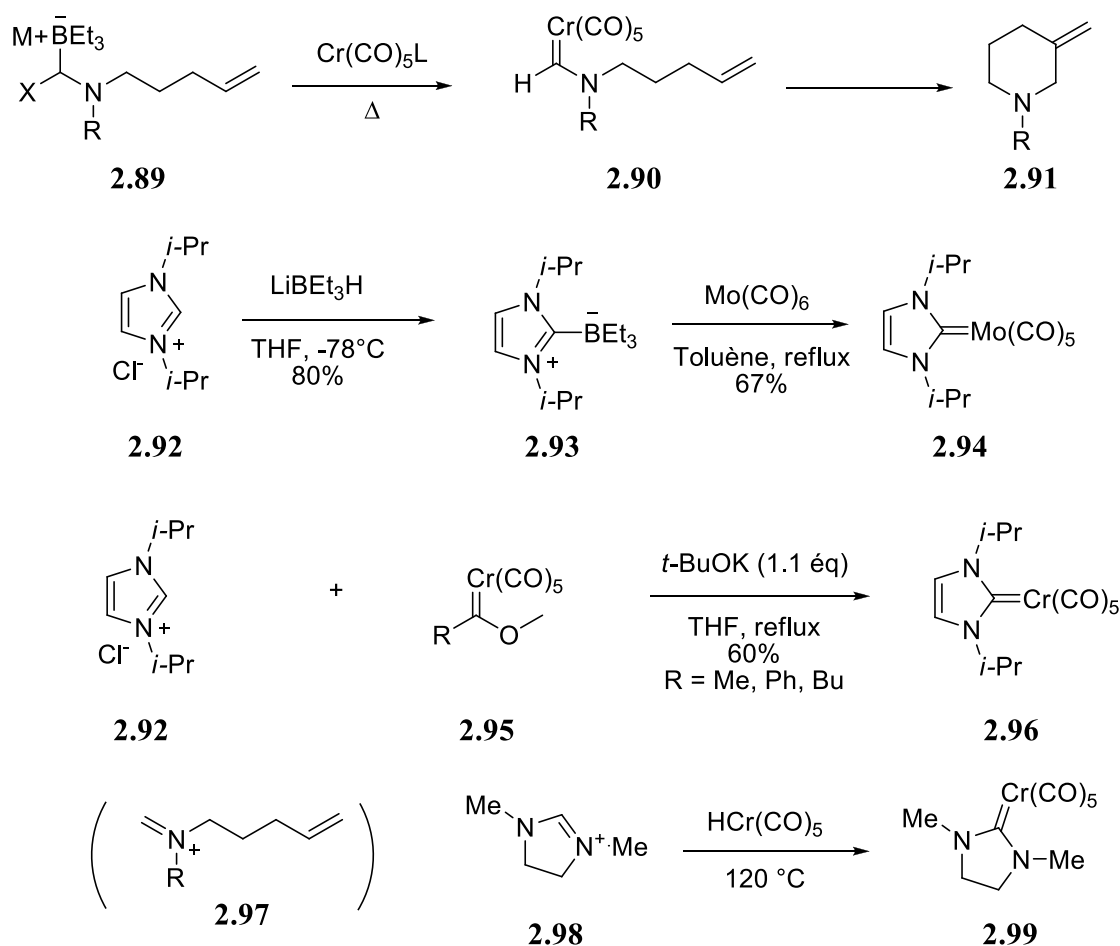


Schéma 2.26

À la suite de toutes nos tentatives, nous avons abandonné cette voie pour nous concentrer sur la première synthèse de produit naturel contenant comme étape clé une cycloaddition [4+1] d'aminocarbène de chrome.

## CHAPITRE 3 : VERS LA SYNTHÈSE DE LA CLAUSÉLANSINE C

### 3.1. Introduction

La synthèse de produits naturels a toujours été importante en chimie organique. Tout d'abord certains produits naturels ont des propriétés biologiques importantes (analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, etc.) comme la salicyline présente dans l'écorce de saule blanc, précurseur de l'acide salicylique.<sup>83</sup>

L'un des problèmes est que l'on utilise l'écorce d'un arbre qui contient la molécule active, mais aussi d'autres molécules qui n'ont aucun rapport avec la molécule active. Ce que l'on fait pour avoir la molécule active est d'effectuer des extractions avec divers solvants et d'utiliser différentes méthodes de purifications pour isoler la molécule active.

Cette molécule active est présente généralement en faible quantité dans les plantes ou organismes, environ 4 % dans le cas de la salicyline.<sup>84</sup> Il faut donc abattre beaucoup d'arbres pour avoir une quantité appréciable de la molécule d'intérêt, d'autant plus qu'il faut un espace pour faire pousser ces arbres et attendre leur maturité pour les exploiter, ce qui n'est pas viable si on veut produire la molécule pour une distribution à l'échelle mondiale. C'est pourquoi il est important de développer des stratégies de synthèses pour obtenir ces molécules de manière efficace, c'est-à-dire à moindre coût, de manière rapide avec des produits de départ les plus simples possible.

Il existe des produits naturels qui ont des structures simples par exemple l'acide salicylique, mais d'autres qui sont plus beaucoup plus complexes comme le taxol (figure 3.1). Pour ce dernier, utilisé comme anticancéreux à l'échelle mondiale, il n'est pas synthétisé à partir de réactifs simples, mais à partir d'un précurseur avancé présent dans les aiguilles de l'if.<sup>85</sup>

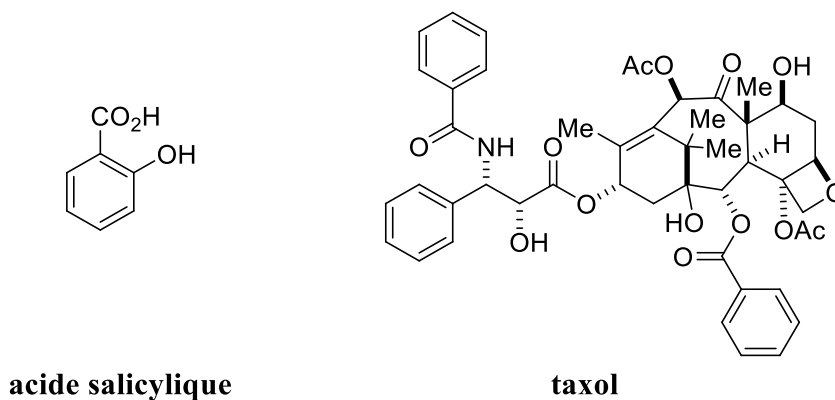


Figure 3.1

La synthèse de molécules complexes promeut l'invention de nouvelles méthodologies de synthèse pour obtenir ces composés de manières efficaces à partir de molécules simples. Par exemple l'une des méthodologies de synthèse appliquées pour obtenir des produits naturels est l'utilisation de carbènes de Fischer métalliques.

Dans le cas des carbènes de chrome, les alkoxy-carbènes de chrome ont été utilisées dans la synthèse de produits naturels en exploitant leurs possibilités de faire des cycles aromatiques par benzannulation. Par exemple, le groupe de Dötz a réalisé la synthèse de la vitamine E à partir de l'alkoxy-carbène de chrome **3.2** et de l'alcyne **3.1** pour former le cycle aromatique de la molécule **3.3**, précurseur de la vitamine E (schéma 3.1).<sup>86</sup>

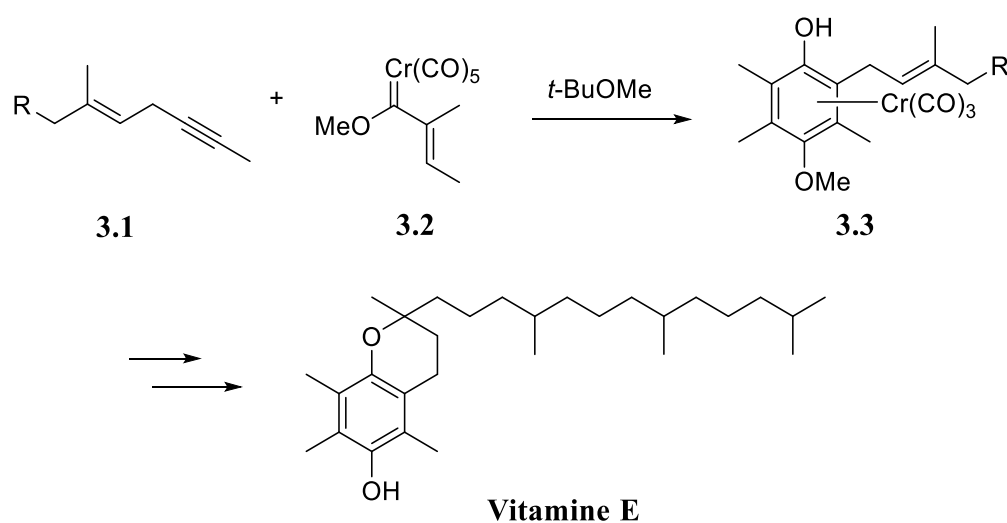
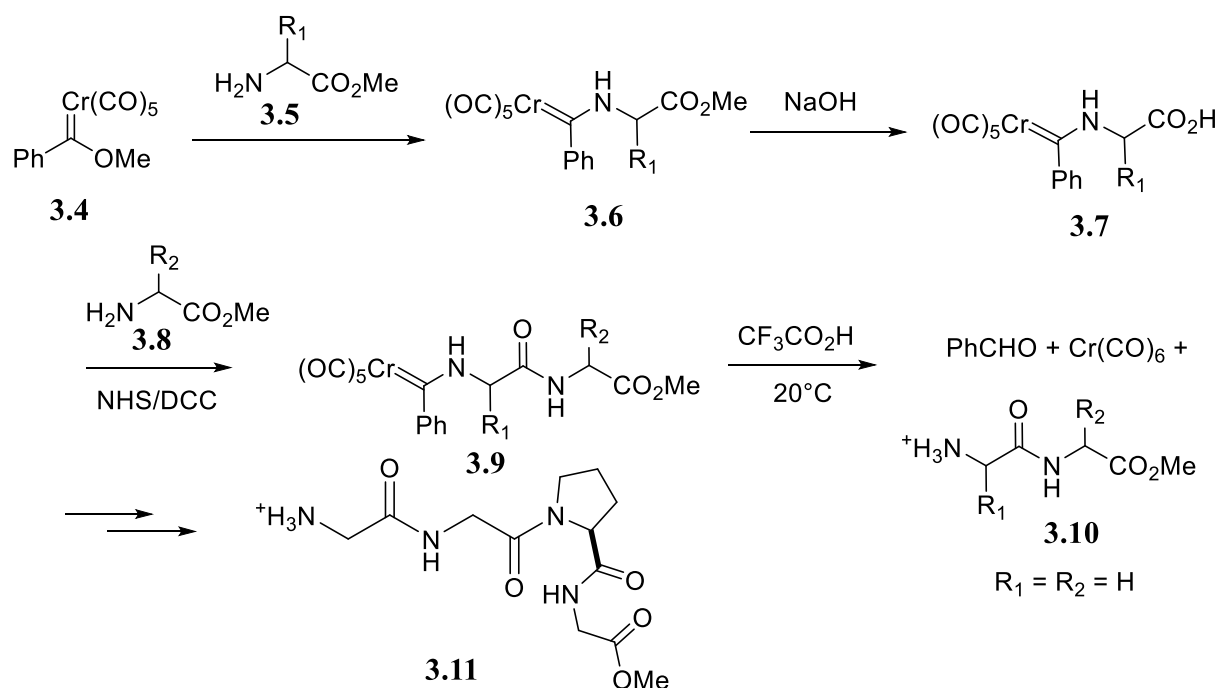


Schéma 3.1

Il existe un exemple de synthèse utilisant un intermédiaire aminocarbène de chrome sans en exploiter sa réactivité. C'est ce que le groupe de Fischer a fait en synthétisant le tétrapeptide **3.11** présent dans la pro-insuline C. Ils commencent d'abord par l'aminolyse de l'alkoxycarbène de chrome **3.4**. Par la suite, le groupe a réalisé une réaction de saponification à l'aide de NaOH pour obtenir la molécule **3.7**. Celle-ci subit une réaction de couplage peptidique avec la molécule **3.8**. Il s'en suit une déprotection de la molécule obtenue **3.9** en présence d'acide trifluoroacétique et après plusieurs réactions subséquentes le groupe obtient le tétrapeptide **3.11**. Ici l'aminocarbène de chrome n'a servi que de groupement protecteur (schéma 3.2).<sup>87</sup>



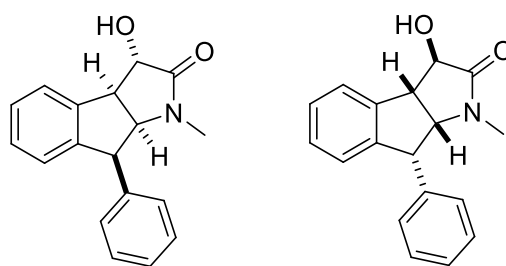
Malgré ces quelques exemples, aucune synthèse totale de produit naturel jusqu'à ce jour n'utilise un aminocarbène de chrome en exploitant sa réactivité. Nous avons choisi de cibler la clausélansine C comme produit naturel qui pourrait être obtenu par une nouvelle méthodologie de synthèse utilisant la réactivité des aminocarbènes de chrome.

### 3.1.1. La clausélansine C

La clausélansine C est un alcaloïde naturel qui a été isolé pour la première fois en 2017 par le groupe de Zhang des tiges du *Clausena lansium* communément appelé wampi qui est un arbre fruitier surtout répandu en Asie du Sud-Est (figure 3.2).<sup>88</sup> Le wampi est réputé en médecine traditionnelle chinoise pour avoir des vertus médicinales contre la toux, l'asthme, l'inflammation aigüe et chronique gastro-intestinale, etc.<sup>89</sup> L'une des particularités c'est que, dans la tige du wampi, la molécule existe en mélange racémique, ce qui est rare pour un alcaloïde isolé d'une plante (figure 3.3).



Figure 3.2 (photo du wampi prise par Vinayaraj)



**Clausélansine C**

Figure 3.3

Étonnement, la clausélansine C a été caractérisée avant son isolement en 1987 par le groupe de Yang qui faisait la caractérisation de la clausenamide et de deux autres alcaloïdes issus d'extraits des feuilles du wampi.<sup>90</sup> En voulant fabriquer la  $\gamma$ -lactone **3.12** à partir de la clausenamide par un traitement avec une

solution d'acide chlorhydrique 6 N, les auteurs ont obtenu la clausélansine C et l'anhydroclausenamide (schéma 3.3).

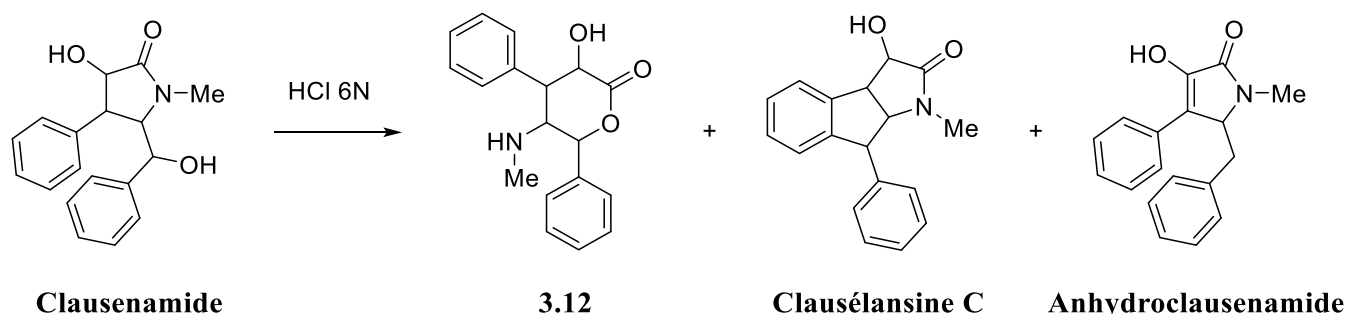


Schéma 3.3

En 2008, un isomère non naturel de la clausélansine C, le composé **3.14** a été obtenu par le groupe de Ma, comme produit majoritaire (39%) par ouverture de l'époxyde **3.13** en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Ils espéraient obtenir l'homoclausenamide **3.16** et la déshydroclausenamide **3.17**. L'isomère **3.14** diffère de la clausélansine C par une inversion de stéréochimie du centre carboné portant le groupement phényle (schéma 3.4).<sup>91</sup>

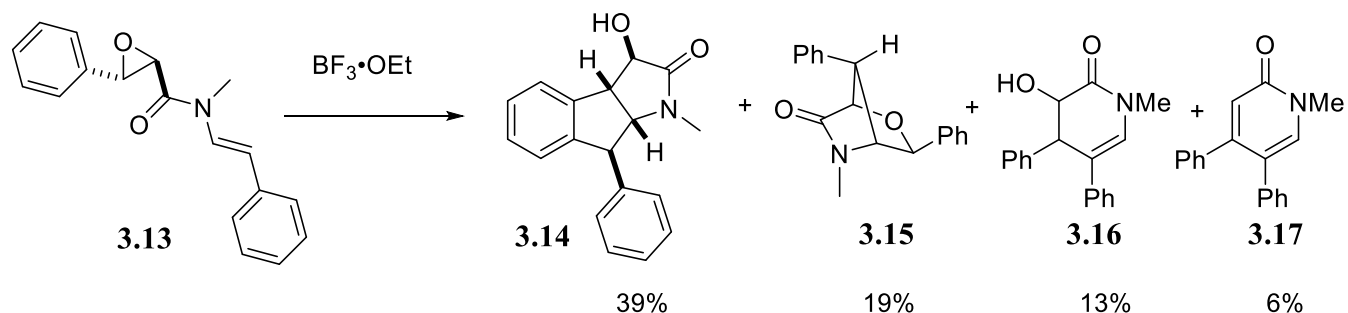


Schéma 3.4

La clausélansine C est un alcaloïde intéressant par sa structure cyclique qui contient deux cycles aromatiques et deux cycles à 5 membres fusionnés de jonction *cis*, l'un contenant un amide. Ce n'est pas une molécule de la famille des alcaloïdes indoliques, contrairement à la physostigmine, la (-)-pseudophrynaminol ou la (-)-flustramine B par exemple. Les parties en rouge dans les structures de la figure 3.4 sont fabriquées par la voie biosynthétique utilisant la tryptamine.



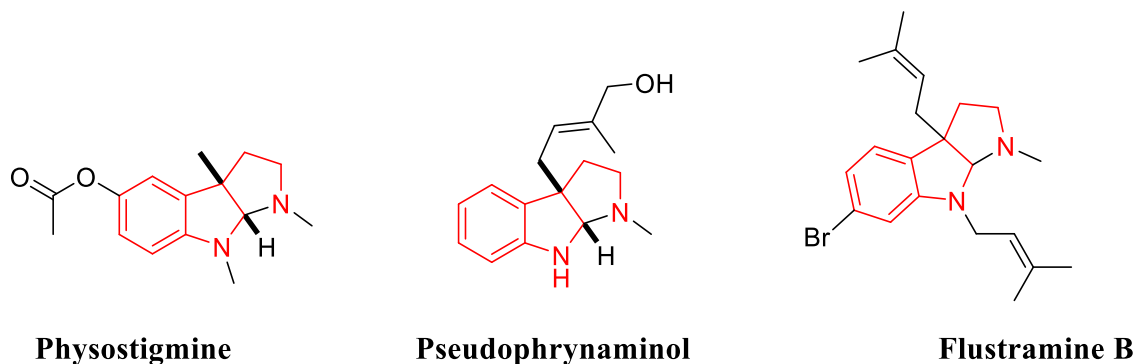


Figure 3.4

La clausélansine C n'étant pas de la famille des composés indoliques, nous pouvons supposer que cette molécule est issue de la voie biosynthétique des shikimates parce que celle-ci contient des noyaux aromatiques. La voie biosynthétique privilégiée serait celle qui mène à la synthèse de la phénylalanine sur laquelle aurait été ajouté un second cycle aromatique. L'azote aurait été méthylé, une chaîne de deux carbones ajoutée et celle-ci oxydée.<sup>1,92</sup> On peut voir en rouge le squelette de la phénylalanine dans la clausélansine C (schéma 3.5).

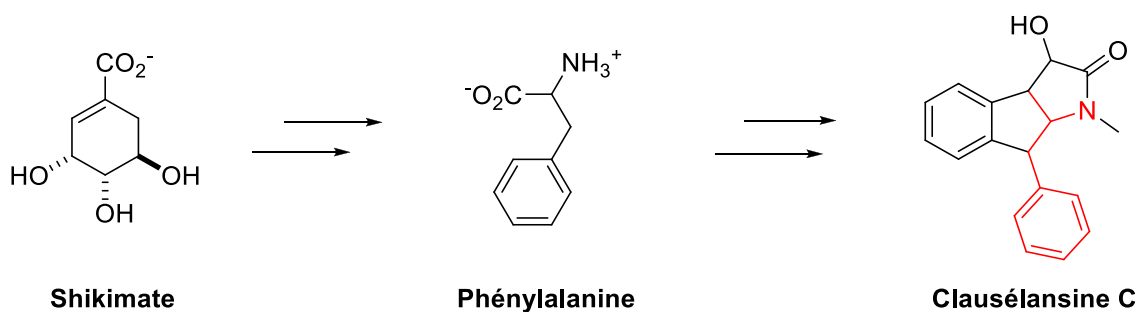


Schéma 3.5

L'idée de proposer la phénylalanine comme produit de départ de la clausélansine C vient de la proposition du P<sup>r</sup> Phil Baran pour la (-)-haouamine A qui possède un squelette similaire à la clausélansine C (schéma 3.6).<sup>93</sup>

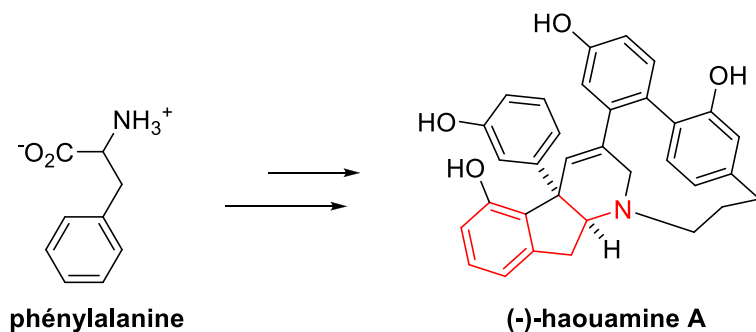
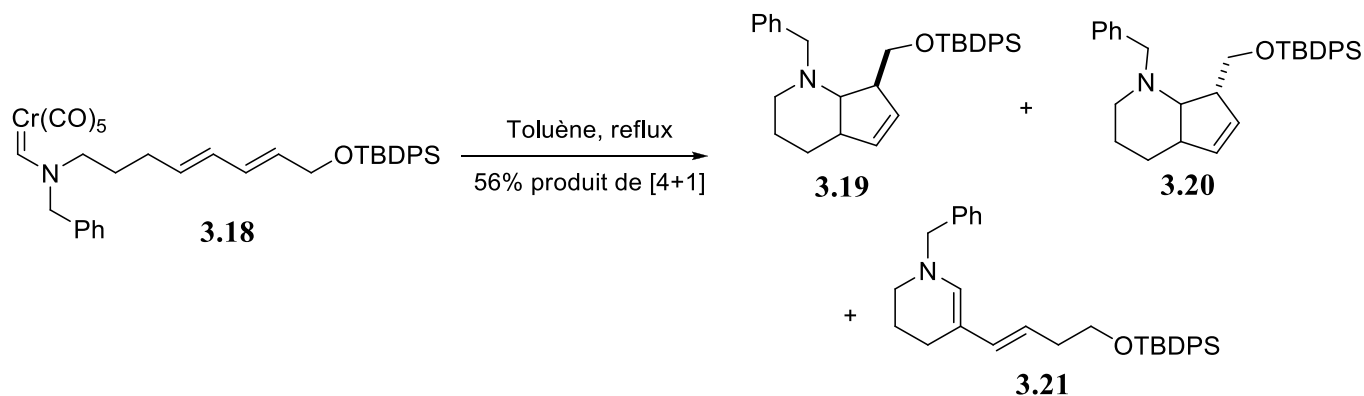


Schéma 3.6

Jusqu'à ce jour, il n'y a pas de synthèse de la clausélansine C connue, pas plus qu'il n'y a pas de synthèse totale utilisant un aminocarbène de chrome.

### 3.2. Méthodologie de synthèse développée

Tel que décrit au chapitre 1, Louis-Philippe D. Lefebvre et Martin Déry ont déjà développé une méthodologie de synthèse utilisant les aminocarbènes de chrome et des diènes pour former des composés bicycliques contenant un azote.<sup>32</sup> Le schéma 3.7 nous rappelle brièvement cette réaction. Il faut chauffer au reflux du toluène pour réaliser la cycloaddition [4+1] formelle de l'aminocarbène de chrome **3.18**, par exemple, avec 56% de rendement sous forme de deux isomères, **3.19** et **3.20**. Le sous-produit **3.21** est formé par  $\beta$ -H élimination de l'intermédiaire chromacyclobutane à la suite de la première cycloaddition [2+2] (c.f. section 1.1, schéma 1.11, p 24)



Pour la synthèse de la clausélansine C, le diène proviendrait de l'ouverture électrocyclique d'un benzocyclobutène **3.22**, pour former l'intermédiaire orthoquinodiméthane **3.23**, qui lui devrait réagir avec l'aminocarbène de chrome pour ainsi fournir le produit **3.24** avec le squelette fusionné 6-5-5 présent dans la clausélansine C. Un des avantages anticipés d'une telle stratégie est une réactivité accrue du diène grâce sa conformation *cis*oïde rigide et à la réaromatisation durant la réaction (schéma 3.8)

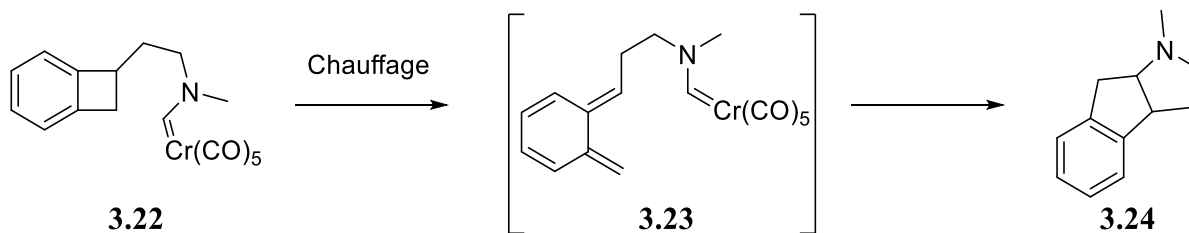


Schéma 3.8

Le développement de cette stratégie permettrait d'obtenir de nouveaux types de molécules qui ont un squelette fusionné du type 6-5-5 ou 6-5-6 de jonction *cis* pour les deux derniers cycles et une amine sur le dernier cycle en une étape comme l'haouamine A, la pileamartine B ou même la solanidine (figure 3.5).

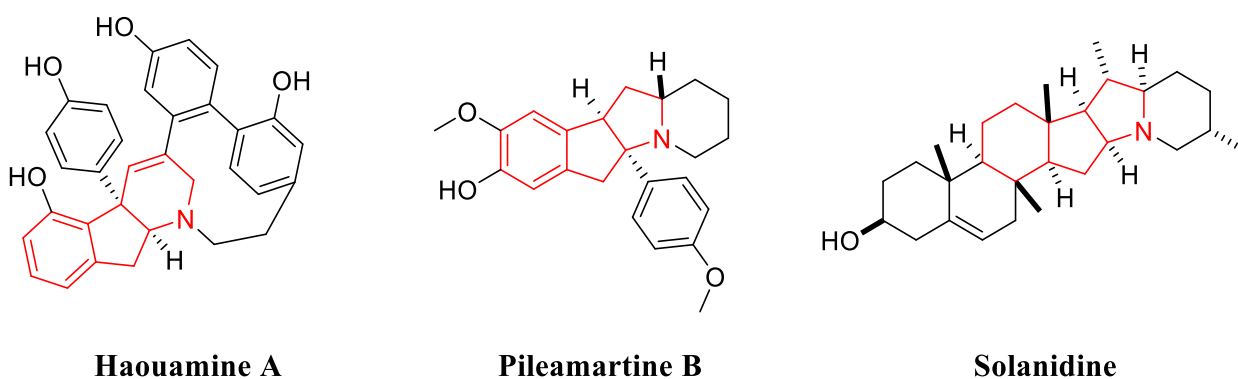


Figure 3.5

Les orthoquinodiméthanes ont déjà été utilisés comme intermédiaires clés dans des réactions de Diels-Alder pour la synthèse de nombreux produits naturels. Par exemple, le groupe de Vollhart a utilisé cette méthodologie dans la synthèse de stéroïdes.<sup>94</sup> Les benzocyclobutènes **3.26a** et **3.26b** ont été formés par benzannulation du diyne **3.25** catalysé par le cobalt. Lors du chauffage au reflux du décane, un des isomères des benzocyclobutènes a réagi pour donner le produit de cycloaddition [4+2] **3.28**. Au mieux

de notre connaissance, cette méthodologie n'a été utilisée qu'en conjonction avec des réactions de Diels-Alder (schéma 3.9).

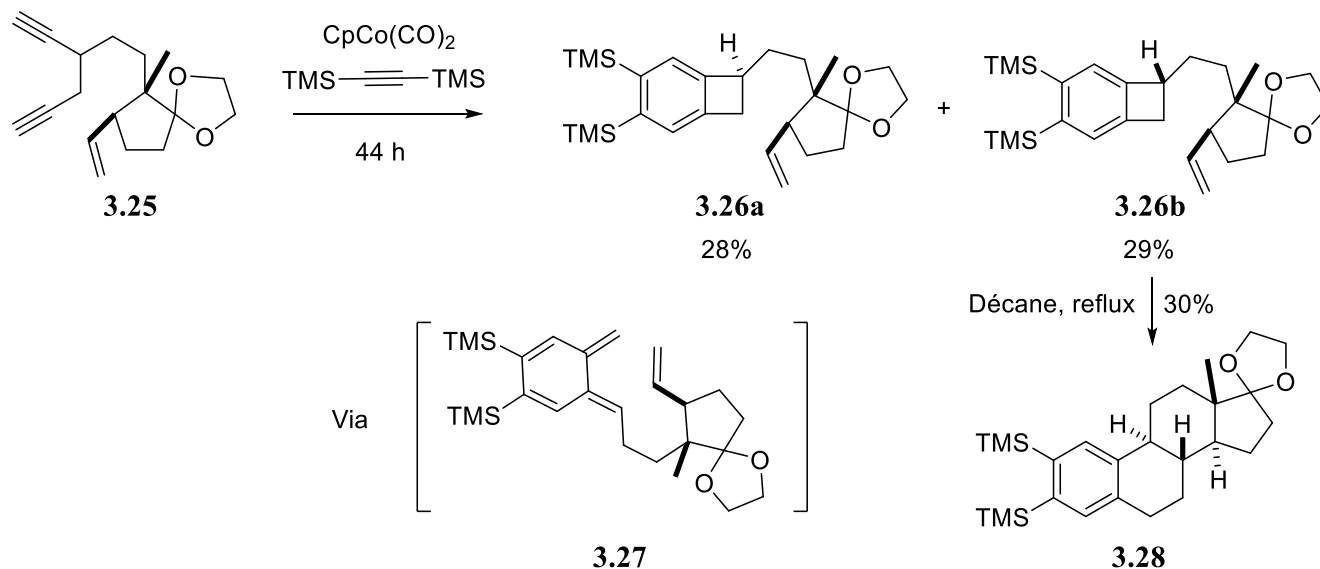


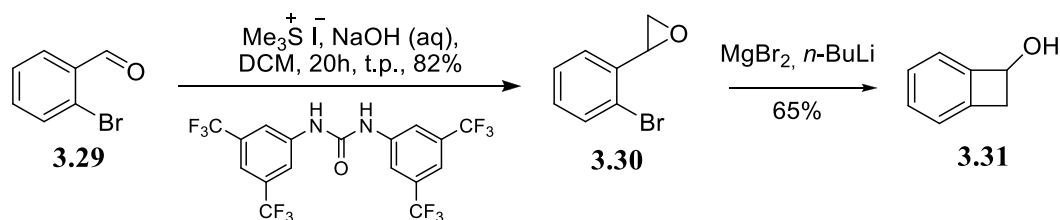
Schéma 3.9

Les questions que l'on pourrait se poser sont : est-ce que la cycloaddition [4+1] formelle fonctionnera avec un orthoquinodiméthane ? À partir de quelle température l'ouverture du benzocyclobutène s'effectue-t-elle ? Est-ce que l'aminocarbène de chrome est suffisamment réactif pour interagir avec l'intermédiaire orthoquinodiméthane, relativement encombré et sinon est-ce que l'ajout d'additif comme la  $\text{PPh}_3$  pourrait augmenter la réactivité de l'aminocarbène de chrome suffisamment ?

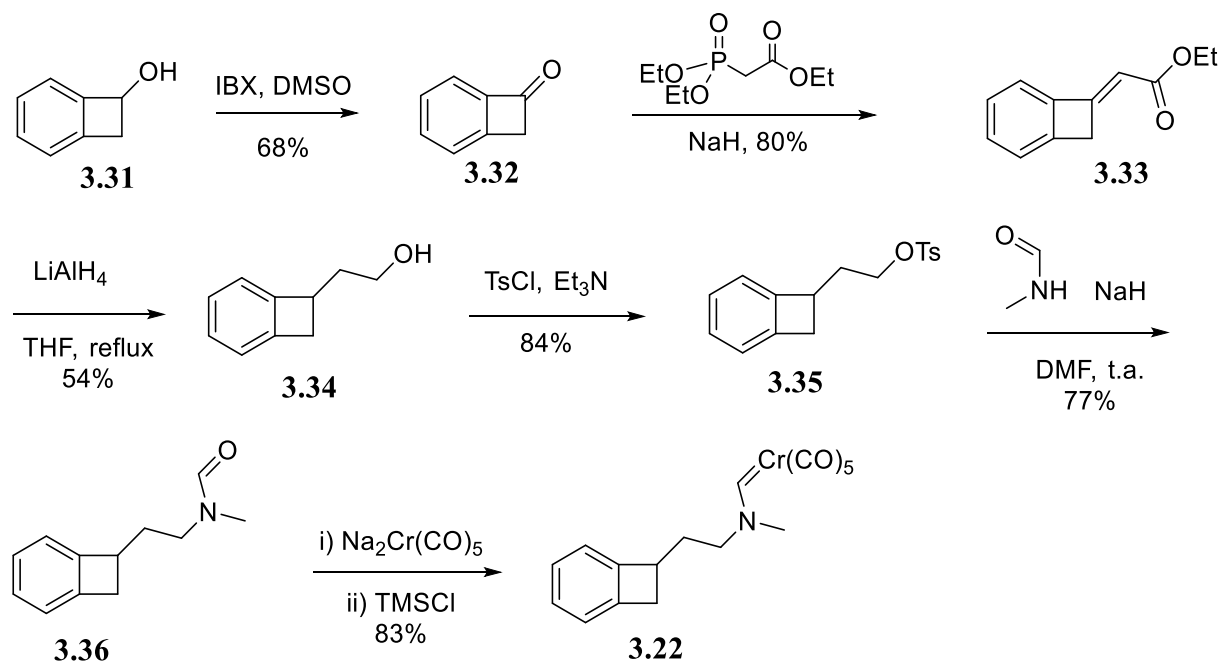
Pour répondre à toutes ces questions, nous avons décidé de réaliser la synthèse d'un modèle et d'effectuer la cycloaddition [4+1] comme preuve de concept avant d'effectuer la synthèse de la clausélansine C.

### 3.2.1. Synthèse du modèle 3.24

La synthèse débute avec le 2-bromobenzaldéhyde **3.29**, que nous avons soumis aux conditions d'époxydation de Corey-Chaykovsky pour obtenir l'époxyde **3.30**. Celui-ci a été mis en présence de  $\text{MgBr}_2$  et de  $n\text{-BuLi}$  pour donner le benzocyclobutanol **3.31** (schéma 3.10). La méthodologie d'ouverture d'époxyde en présence de  $\text{MgBr}_2$  et de  $n\text{-BuLi}$  pour obtenir des benzocyclobutanols a déjà été utilisée dans le groupe de Durst.<sup>95</sup>



L'alcool **3.31** est traité avec du IBX dans le but d'avoir la benzocyclobutanone **3.32**. La cétone subit alors la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en présence de NaH et de phosphonoacétate de triéthyle pour former l'ester **3.33**. Celui-ci est réduit en alcool **3.34** en présence de LiAlH<sub>4</sub>, puis est transformé en tosylate **3.35** avec du TsCl et de la Et<sub>3</sub>N. Le tosylate **3.35** est substitué par le *N*-méthylformamide en présence de NaH ce qui conduit à l'amide **3.36**. L'amide est attaqué par le dianion de chrome Na<sub>2</sub>Cr(CO)<sub>5</sub> pour former l'intermédiaire dianionique tétraédrique et du TMSCl a été ajouté par la suite pour obtenir l'aminocarbène de chrome **3.22** (schéma 3.11).



Nous avons opté pour la stratégie d'ouverture de l'époxyde et de cyclisation pour former le cycle à 4-chainons, car précédemment dans notre laboratoire, le stagiaire William Gagné-Monfette avait essayé de réaliser des cycloadditions [2+2] entre un benzyne **3.39** et un vinylacétonitrile **3.38** pour obtenir le cyanobenzocyclobutène **3.40**. Cette voie aurait été courte, convergente et aurait permis, en principe,

l'introduction facile du phényle. Malheureusement, toutes les cycloadditions essayées avec des alcènes conjugués, substitués ou non, ont été infructueuses (schéma 3.12).

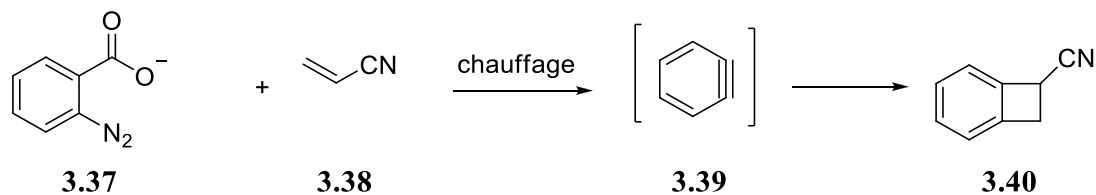


Schéma 3.12

L'aminocarbène de chrome **3.22** a été soumis aux conditions de cycloaddition [4+1] formelle des aminocarbènes de chrome, c'est-à-dire qu'il a été chauffé aux reflux du toluène (110°C). Malheureusement, après 18h il n'y a eu aucun produit de cycloaddition de formé, l'aminocarbène de chrome **3.22** est resté inchangé. En augmentant la température à 130 °C pendant la nuit il n'y a toujours pas eu de changement. Il a fallu une température de 160 °C pour observer une réaction. Le produit de cette réaction s'est révélé être le produit tricyclique **3.24** obtenu avec un rendement de 44% (schéma 3.13).

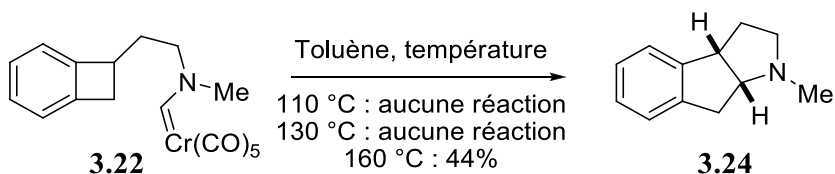


Schéma 3.13

Malgré le rendement plutôt faible, nous étions très optimistes pour la suite des choses puisque la présence d'un groupement phényle supplémentaire sur le cyclobutane devrait abaisser la température d'ouverture en *o*-quinodiméthane. Nous avons opté pour optimiser la réaction de cycloaddition sur le substrat réel de la synthèse plutôt que sur le substrat modèle **3.22** et avec ce résultat en main, nous pouvions maintenant passer à la réalisation de la synthèse de la clausélansine C.

Mais auparavant, une courte analyse de la stéréochimie attendue lors de la cycloaddition impliquant le vrai benzocyclobutène est de mise. Il y a deux différences entre la cible réelle clausélansine C et le substrat modèle **3.22** : d'une part, il y a présence d'un groupement phényle sur le cycle à 5 membres adjacent au cycle aromatique de stéréochimie définie et d'autre part, sur le deuxième cycle à 5 membres, il y a une fonction alcool qui est en relation *anti* avec le phényle, mais *syn* avec l'hydrogène voisin en jonction de

cycle. Bien sûr, la jonction de cycle *cis* ne constitue pas un souci. Pour obtenir cette stéréochimie lors de la cycloaddition, le benzocyclobutène **3.41** doit avoir les deux substituants, c'est-à-dire la chaîne alkyle et le groupement phényle en relation *anti*, parce que l'ouverture électrocyclique du benzocyclobutène en condition thermique est conrotatoire et permet d'obtenir l'intermédiaire **3.43** avec une jonction *cis*, via l'état de transition **3.42** émanant de la cycloaddition [2+2] entre l'orthoquinodiméthane et l'aminocarbène de chrome. Lors de la réaromatisation, le chrome devrait rester sur la même face du diène pour donner le métallacyclohexane **3.44** et finalement mener au composé **3.45** par élimination réductrice (schéma 3.14a). Possiblement, une cycloaddition-(4+2) directement à partir de **3.41** donnerait aussi **3.44**. Par analogie, le composé **3.47** aurait mené au composé tricyclique **3.49** avec la mauvaise stéréochimie (schéma 3.14b). Nous étions donc sûrs d'être en mesure d'obtenir le composé tricyclique **3.45** avec la bonne stéréochimie pour compléter la synthèse.

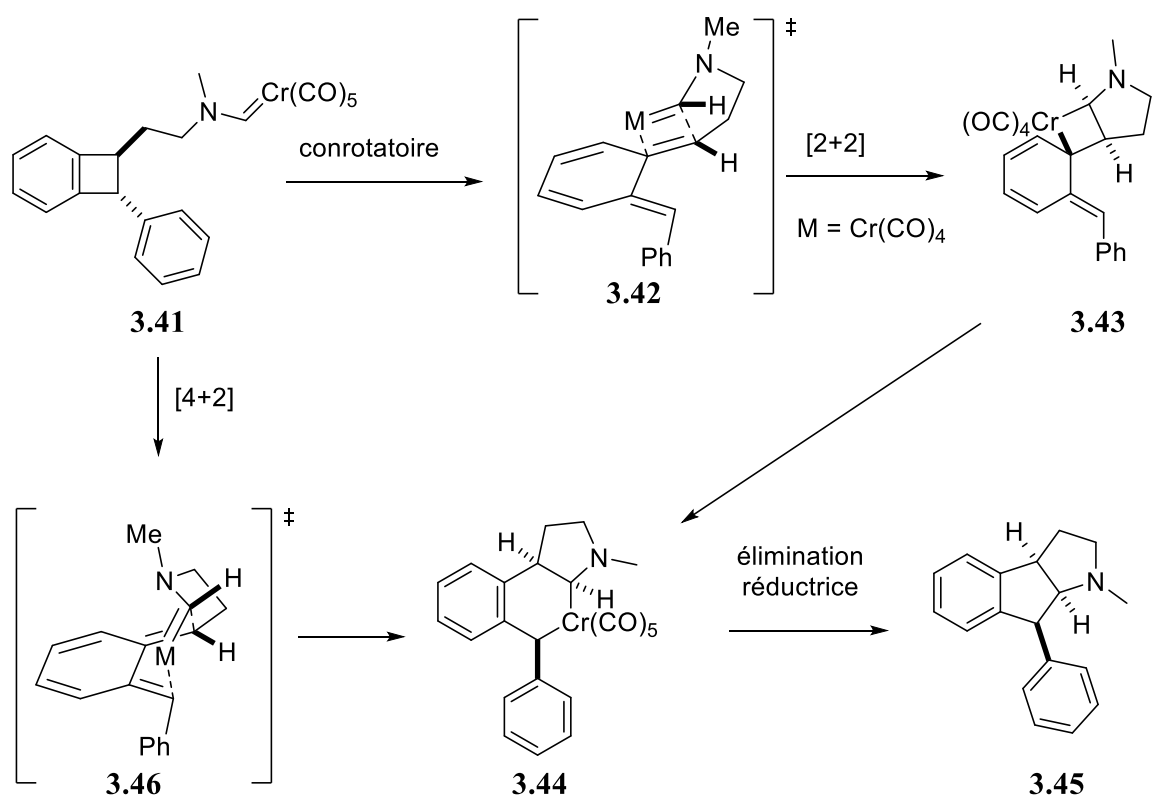


Schéma 3.14a

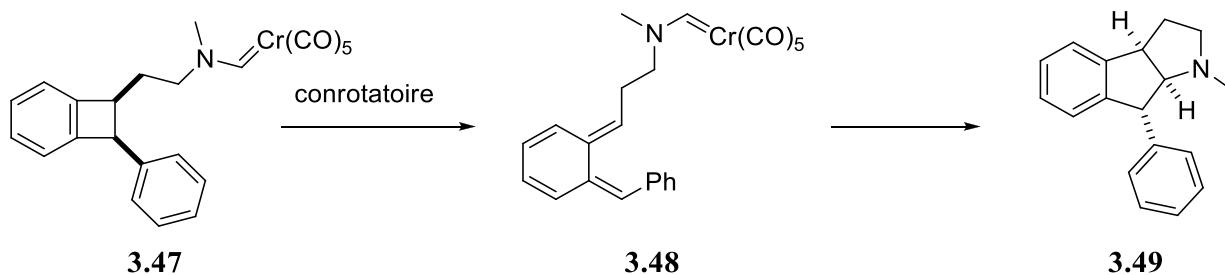


Schéma 3.14b

### 3.3. Synthèse de la clausélansine C : les premières approches

#### 3.3.1. Essai d'ouverture d'époxyde et de cyclisation subséquente

Fort de notre succès de la cycloaddition avec le substrat modèle **3.22**, nous avons décidé de commencer la synthèse de la même manière c'est-à-dire en faisant la réaction de Corey-Chaykovsky, cette fois-ci sur la 2-bromobenzophénone pour obtenir l'époxyde **3.51**. Ensuite, l'époxyde a été soumis aux conditions d'ouverture et de cyclisation en présence de  $MgBr_2$  et de  $n-BuLi$ . Cependant, dans ces conditions nous n'avons pas obtenu le benzocyclobutène attendu **3.53**, mais son produit d'ouverture **3.52** ainsi que des produits de dégradation (schéma 3.15).

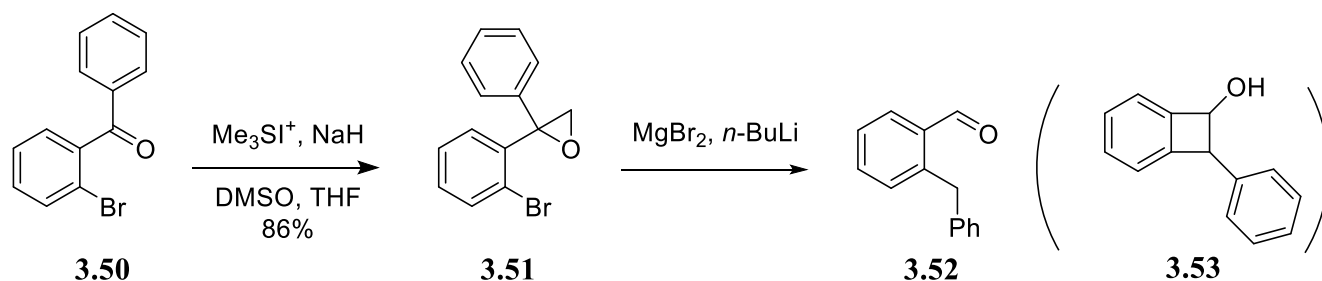


Schéma 3.15

Le problème semble être l'alcoolate **3.56** obtenu après l'attaque de l'aryllithien **3.55** sur l'aldéhyde, car l'anion **3.57** obtenu après ouverture du benzocyclobutanol est délocalisable dans les deux cycles aromatiques et donc stable (schéma 3.16).



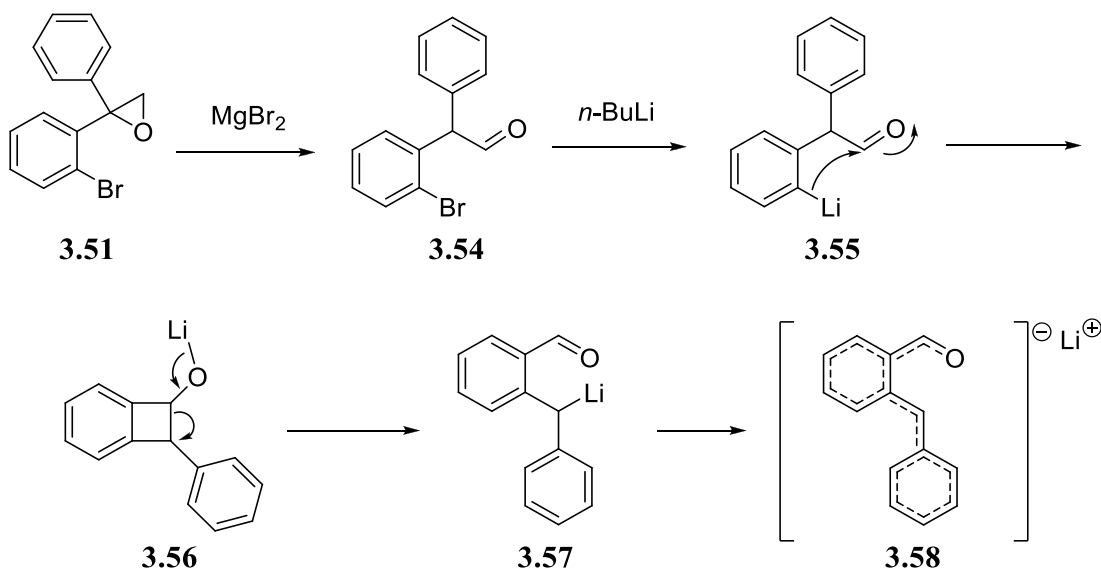


Schéma 3.16

Cette malheureuse tournure des événements nous a tout de même donné une idée et nous avons alors décidé de réaliser la même cyclisation, mais cette fois sur une fonction acide plutôt qu'une fonction aldéhyde, pensant que la cétone ne se ferait que dans le parachèvement acide de la réaction et donc éviterait le problème d'ouverture du cyclobutanol. Nous avons commencé avec le même époxyde **3.51** et nous avons effectué l'ouverture de celui-ci avec du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$  (meilleur que  $\text{MgBr}_2$ ) dans le benzène pour obtenir l'aldéhyde **3.54**, qui a été soumis immédiatement aux conditions d'oxydation de Pinnick pour fournir l'acide carboxylique **3.59**. Celui-ci a été mis en présence de deux équivalents de  $n\text{-BuLi}$  pour générer le dianion, mais nous avons encore obtenu un produit d'ouverture **3.60** avec un rendement de 29% et non la benzocyclobutanone **3.61** (schéma 3.17). Ne pouvant éjecter  $\text{O}^{2-}$ , l'alcoolate doit *in situ* ouvrir le cyclobutane.

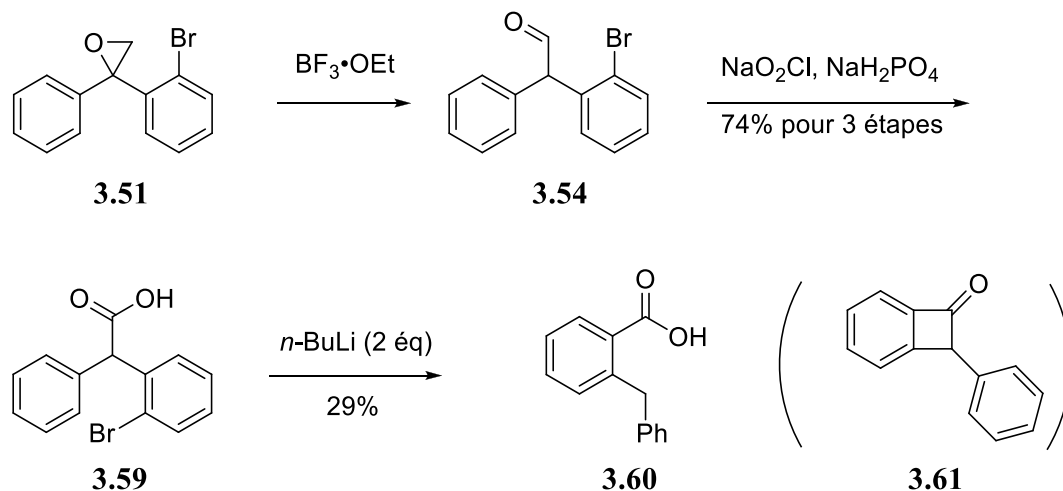


Schéma 3.17

Ce genre de cyclisation entre un acide carboxylique et un intermédiaire aryle ortholithié a déjà été utilisée pour former des indanones dans le groupe de Boegesoe, utile pour sa synthèse de phénylindane. Par exemple, ils ont obtenu avec un bon rendement l'indanone **3.63** depuis le dianion dérivé du bromoacide **3.62** (schéma 3.18).<sup>96</sup>

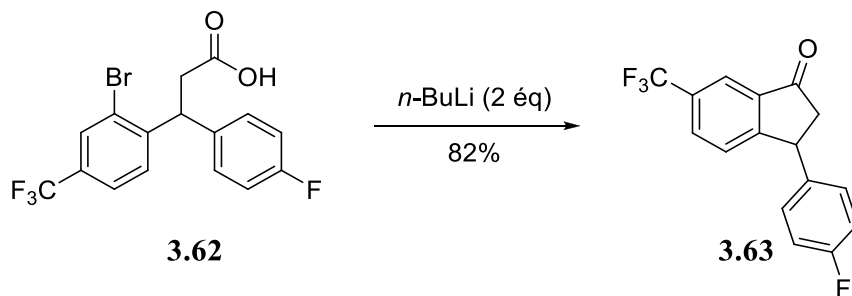


Schéma 3.18

Nous avons décidé de transformer l'acide carboxylique en amide de Weinreb en utilisant la séquence de chloration de l'acide carboxylique **3.59** et de substitution du chlore avec HNMe(OMe). Mis en présence de *t*-BuLi, cet amide a généré peu du produit désiré **3.61** avec un rendement de 19% et du produit d'ouverture **3.64** avec un rendement de 17% (schéma 3.19). L'amide de Weinreb permet de stabiliser l'intermédiaire tétraédrique dianionique pour favoriser l'obtention de la cétone suite au parachèvement. Cette méthode a très bien fonctionné pour le groupe de Ahuja dans la transformation de l'iodure **3.65** en benzocyclobutène **3.67**.<sup>97</sup> Dans notre cas, certainement encore à cause de la présence du phényle en alpha de l'amide, cet intermédiaire ne doit pas être suffisamment stable.

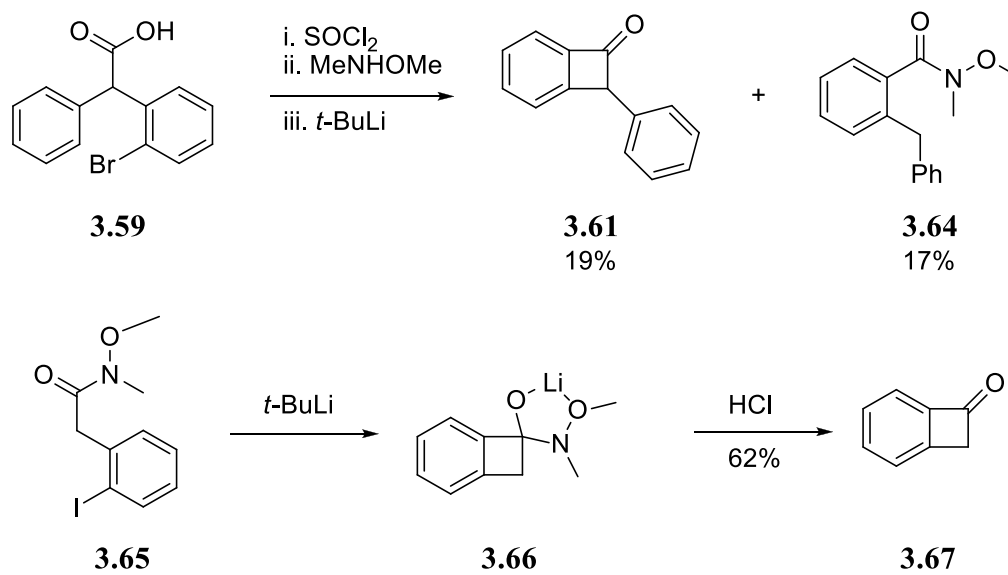


Schéma 3.19

Devant ces différentes tentatives nous avons décidé de changer de méthodologie pour préparer le précurseur aminocarbène de chrome **3.41**.

### 3.3.2. Cyclisation d'un anion sur un benzyne généré *in situ*

Le groupe de Skorcz a obtenu le benzocyclobutène **3.69** avec 61% de rendement en traitant le bromonitrile **3.68** avec du potassium dans l'ammoniac liquide. De nombreux essais de cyclisations, en variant la taille du cycle formé et les fonctions qui y sont attachées, ont bien fonctionné (schéma 3.20).<sup>98</sup>

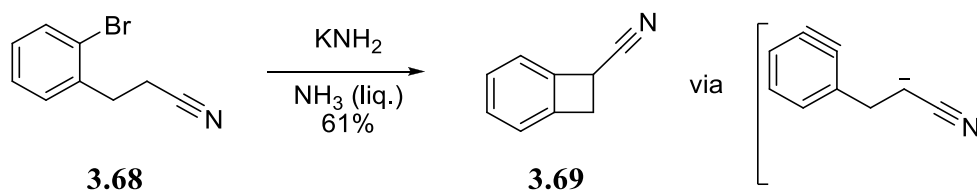


Schéma 3.20

Le groupe de Durst a réalisé la synthèse de la podophyllotoxine et l'une des étapes clés de leur synthèse est la cyclisation d'un anion en alpha d'un ester sur un benzyne. Le benzyne est généré en traitant le bromoester **3.71** avec du potassium dans l'ammoniac liquide, pour obtenir le mélange d'ester **3.72** *cis/trans* à 42% (schéma 3.21).<sup>99</sup>

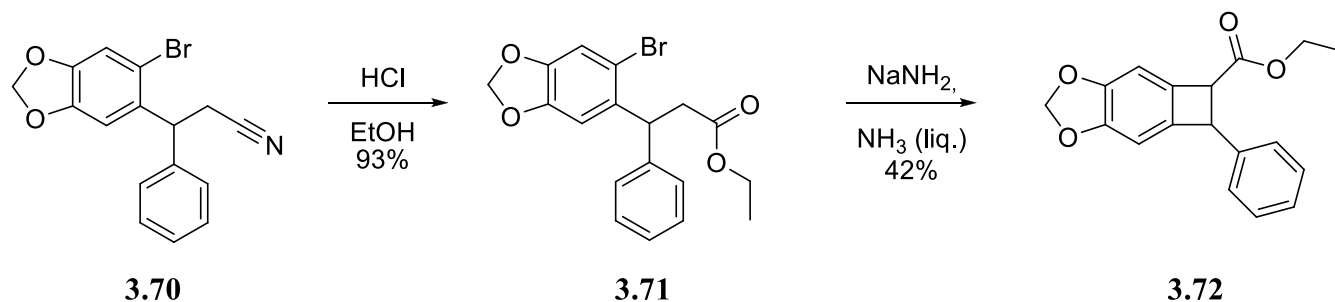


Schéma 3.21

Malgré les rendements moyens de ces deux exemples tirés de la littérature, nous avons décidé d'essayer cette stratégie. Pour fabriquer les produits pour cette cyclisation anionique, nous sommes parti de la 2-bromobenzophénone **3.50** et l'avons mis en présence d'EtONa, de phosphonoacétate de triéthyle, et avons obtenu l'ester **3.73** avec 68% de rendement. Celui-ci a été réduit en présence de PtO<sub>2</sub> et de HCl sous atmosphère d'hydrogène pour donner l'ester **3.74** avec 76% de rendement (schéma 3.22).

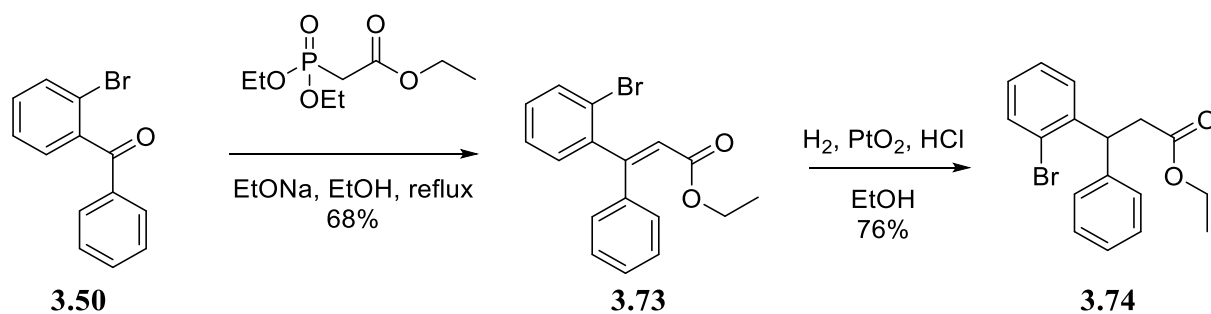


Schéma 3.22

La même benzophénone **3.50** a été soumise aux conditions de réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons pour obtenir le nitrile **3.75** avec 85% de rendement. Celui-ci a été réduit à l'aide de magnésium solide et d'iode dans du MeOH pour fournir le nitrile **3.76** avec 70% de rendement (schéma 3.23).

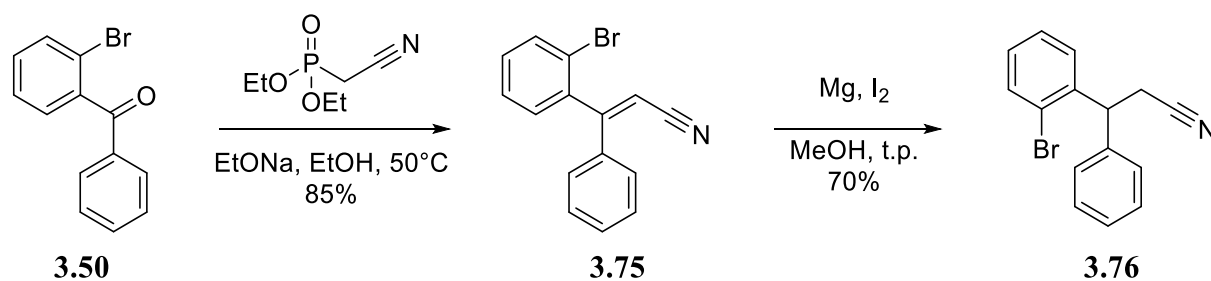


Schéma 3.23

De façon surprenante et décevante, lorsque traité avec du sodium dans l'ammoniac liquide, les deux composés **3.74** et **3.76** ne réagissent pas (schéma 3.24). L'échelle de la réaction pourrait être un facteur (100 mg), mais cela serait peu probable. L'amidure de sodium n'est pas des plus aisé à produire et nous avons voulu tester d'autres bases pour générer le benzyne.

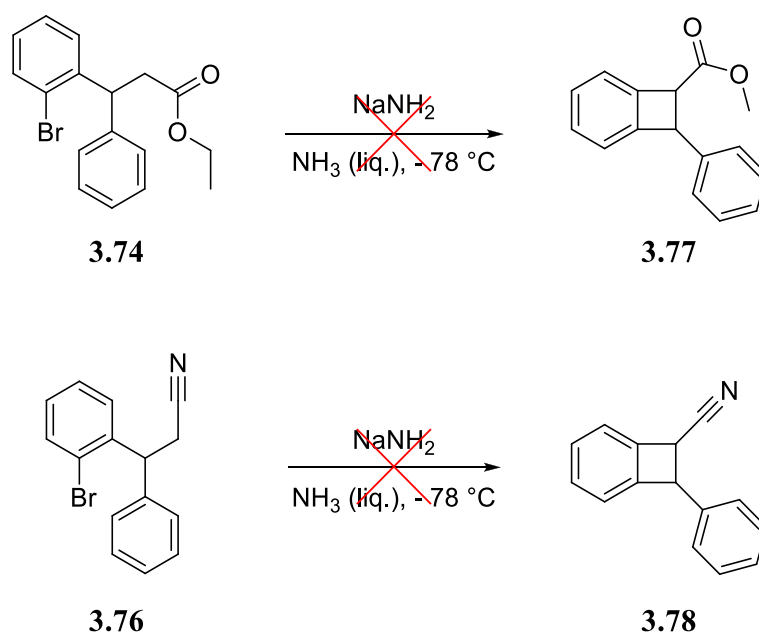


Schéma 3.24

Le groupe de Lautens a employé du LDA et aussi du KHMDS sur le même genre de bromoester.<sup>100</sup> Dans notre cas, avec le LDA, nous avons observé un produit de débromation **3.79** alors qu'avec le composé **3.76** en présence de KHMDS nous avons obtenu le produit d'élimination du nitrile (schéma 3.25). L'observation de l'élimination du nitrile montre que la déprotonation se fait entre les aryles majoritairement et non en alpha du nitrile comme voulu, à moins que les deux espèces ne soient en équilibre. Cela pourrait expliquer pourquoi nous n'avons pas obtenu de produit de cyclisations dans les autres conditions.

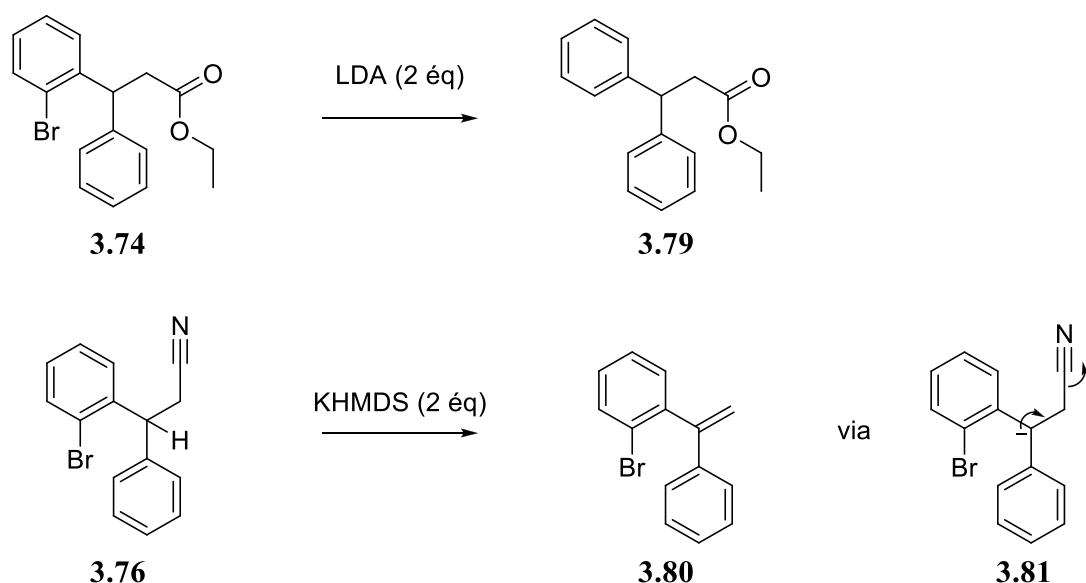


Schéma 3.25

Finalement, cette transformation s'avérant beaucoup plus difficile que prévue, et vue qu'un mélange de diastéréoisomères est attendu, nous avons décidé de revoir notre façon de faire les benzocyclobutènes.

### 3.3.3. Benzocyclobutènes par contraction de cycles

Le groupe de Vishnu a réussi le réarrangement de type Favorskii sur l'indanone **3.82** en présence de  $\text{NiCl}_2$ , de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ou de  $\text{MeONa}$  pour obtenir benzocyclobutène **3.83** (schéma 3.26).<sup>101</sup>

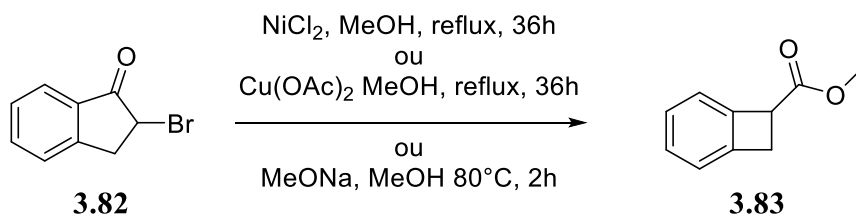


Schéma 3.26

Partant de l'acide 3,3-diphénylpropioïque **3.84** que nous avons transformé en chlorure d'acyle **3.85** en présence de  $\text{SOCl}_2$ , nous avons réalisé la réaction de Friedel-Crafts en présence d' $\text{AlCl}_3$  pour obtenir la 3-phényl-1-indanone **3.86** avec 42% de rendement sur 2 étapes. Nous avons effectué la bromation de celle-ci en présence de  $\text{Br}_2$ , et nous avons obtenu la molécule **3.87** avec 75% de rendement. Ensuite, nous

l'avons soumis aux conditions de la littérature pour la contraction de cycle. Malheureusement, nous avons n'obtenu que l'énone **3.88** plutôt que le benzocyclobutène attendu **3.77** (schéma 3.27).

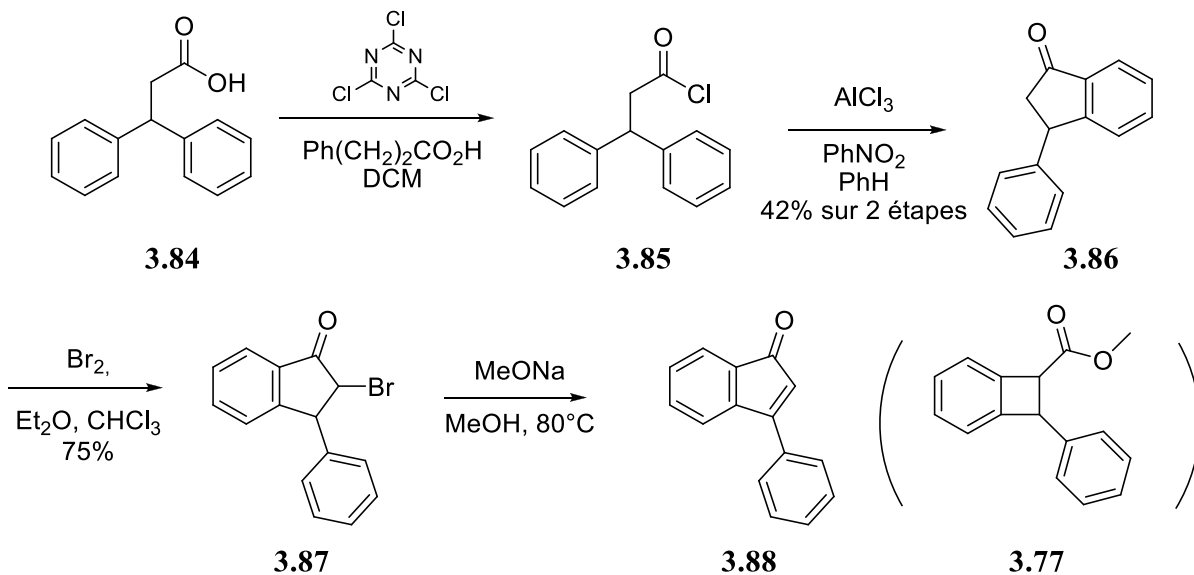


Schéma 3.27

La déprotonation de la position dibenzylique pour donner l'anion **3.91** a été encore une fois plus favorable que l'addition sur le carbonyle (schéma 3.28). Cet hydrogène bis-benzylique semble très acide et conduit à des réactions secondaires, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des exemples tirés de la littérature.

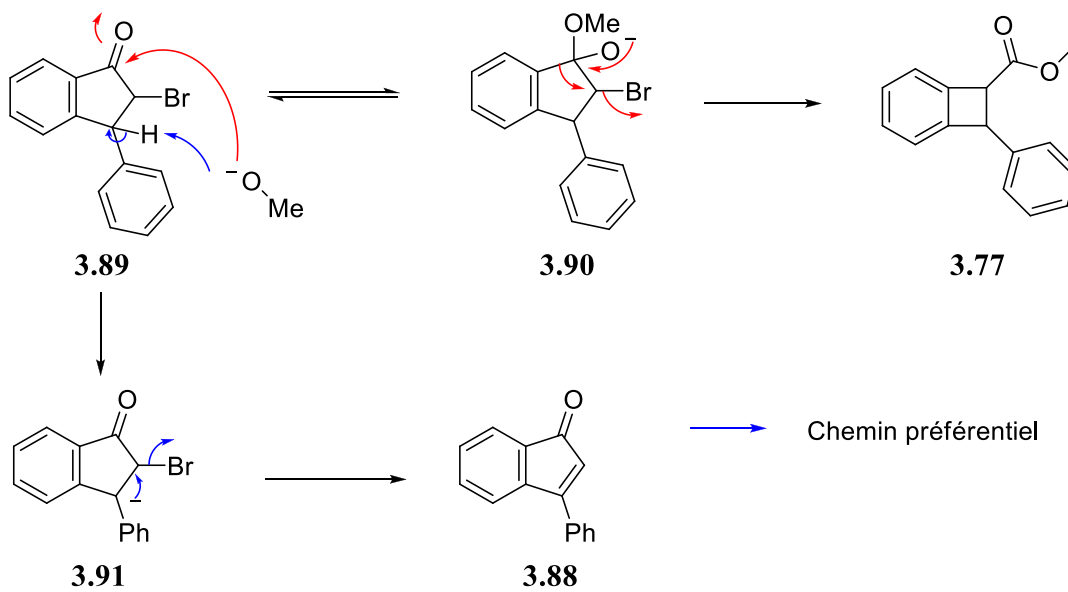


Schéma 3.28

Les autres conditions n'ont pas été essayées, car les temps de réaction rapportés dans la littérature sont longs (36h) et en se basant sur les résultats obtenus jusqu'à présent, nous avons évalué nos chances de succès comme étant faibles. Face à ces résultats, une 4<sup>e</sup> approche a été étudiée pour réaliser la synthèse du benzocyclobutène convoité.

### 3.3.4. Benzocyclobutènes par cycloaddition de types (2+2) assistée par un complexe de zirconium

Le groupe de Barluenga a réalisé la synthèse de benzocyclobutènes entièrement carbonés à partir d'un complexe de zirconium,  $\text{Zr}(\text{Cp})_2\text{ClMe}$ , de phényllithium et de *trans* bromopropène pour initialement donner l'intermédiaire benzocyclobutène **3.95**, via le zirconobenzocyclopentane **3.94**. Par la suite, ce composé a subi un couplage croisé avec l'iodure de phényle, catalysé par le palladium, pour fournir le benzocyclobutène **3.93** (schéma 3.29).<sup>102</sup> Au vu de ces résultats, nous avons décidé de les reproduire.

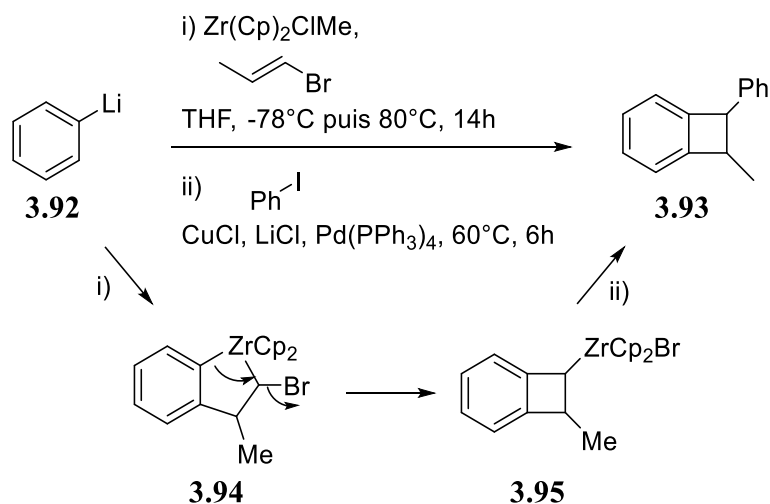


Schéma 3.29

Dans un premier temps nous avons à synthétiser le complexe de zirconium. Cela n'a pas été une tâche facile. Nous avons débuté avec du zirconocène  $\text{Zr}(\text{Cp})_2\text{Cl}_2$  en présence d'aniline et du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mouillé et avons obtenu le complexe  $(\text{Zr}(\text{Cp}_2)\text{Cl})_2\text{O}$  **3.96** avec 80% de rendement. Le complexe **3.96** est mis en présence d' $\text{AlMe}_3$  en solution dans l'hexane et le DCM secs et nous a permis d'obtenir le complexe  $\text{Zr}(\text{Cp})_2\text{ClMe}$  **3.97** avec 50% de rendement. Cette méthode de synthèse provient du groupe de Fletcher (schéma 3.30).<sup>103</sup>



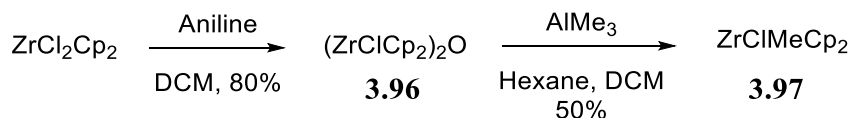


Schéma 3.30

Nous avons ensuite essayé de reproduire les conditions rapportées par Barluenga (schéma 3.29) sans succès, aucun benzocyclobutène n'a été obtenu. La réaction semble très sensible. Donc, cette voie a été abandonnée, car nous avons finalement réalisé que bien que les alcènes pauvres en électrons ou même neutre ne réagissent pas avec le benzyne (c.f. schéma 3.12), les alcènes riches en électrons, eux, participent mieux dans ce genre de réaction (schéma 3.31). Bien qu'à priori, le benzocyclobutène **3.98** semble être un intermédiaire bien moins intéressant que le benzocyclobutène **3.99** pour atteindre notre cible, nous avons décidé de revisiter cette réaction.

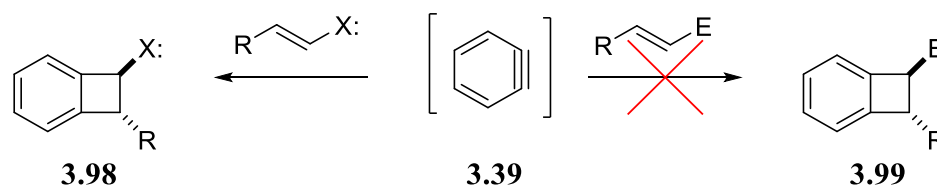


Schéma 3.31

### 3.3. Synthèse de la clausélansine C : L'approche finale

Il existe différentes manières de produire des benzynes *in situ* dans le milieu réactionnel. Nous avons décidé de choisir la voie utilisée par le groupe de Lakshman impliquant l'*o*-silyltrifluorométhansulfonylbenzène **3.100**. En présence de fluorure de césium et d'éther couronne 18-C-6, les auteurs rapportent qu'ils produisent ainsi efficacement le benzyne. Les auteurs ont obtenu le produit **3.102** provenant de la cycloaddition [2+2] entre le benzyne et de l'éther d'énol **3.101** avec 80% de rendement dans ces conditions (schéma 3.32).<sup>104</sup> En utilisant le même procédé qu'eux, nous avons obtenu des résultats similaires, mais sans utiliser d'éther couronne, avec comme simple différence que la durée de réaction est allongée.

Le groupe de Lakshman a effectué une ouverture du motif tétrahydrofurane en présence de  $\text{BBr}_3$  pour obtenir le bromoalcool racémique **3.103** (schéma 3.32).<sup>90</sup> Nous avons répété ces conditions et brièvement exploré la possibilité d'introduire le groupement phényle manquant par couplage de Stille, mais les rendements restaient bas.

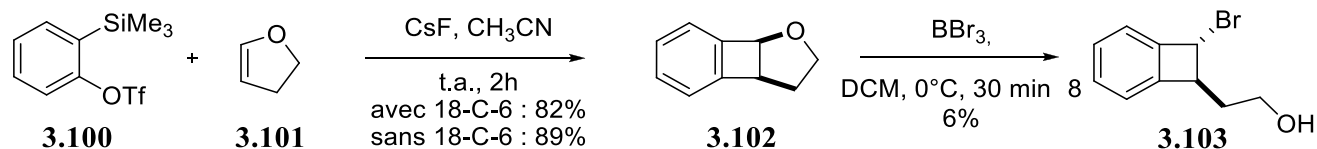


Schéma 3.32

Nous nous sommes inspirés de cette ouverture du tétrahydrofurane pour proposer une réaction de type Friedel-Crafts catalysé par un acide de Lewis entre le benzocyclobutène **3.102** et un composé aromatique. Cette idée est supportée par des exemples de ce type de réaction tirés de la littérature.

Les groupes de Sawama et de Sajiki ont effectué des réactions de types Friedel-Crafts, en faisant réagir l'éther **3.104** avec l'allylsilane en présence de 10 mol% de  $\text{FeCl}_3$  ce qui a donné l'alcool **3.105** avec 93% de rendement (schéma 3.33).<sup>105</sup> Dans le groupe d'Oku, la même réaction a été faite en traitant le tétrahydrofurane **3.104** avec 1 équivalent de  $\text{TiCl}_4$  à  $-78^\circ\text{C}$  ce qui a mené au produit d'ouverture **3.105** avec 82% de rendement (schéma 3.33).<sup>106</sup>

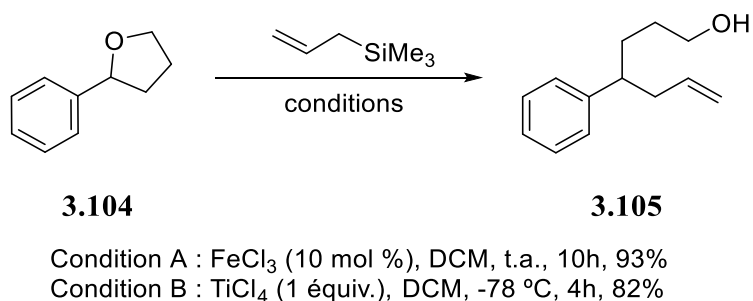


Schéma 3.33

En nous basant sur ces exemples tirés de la littérature, nous avons soumis le composé tricyclique **3.102** à l'action de  $\text{FeCl}_3$  en quantité catalytique ainsi qu'en quantité stœchiométrique avec ou sans  $\text{TMSCl}$  et en présence de triméthylphénylsilane (schéma 3.34 et tableau 3.1, entrées 1-3). Malgré tous ces essais, il en

a résulté uniquement du produit de départ. Ensuite, lorsque le composé tricyclique **3.102** a été mis en présence de 1 équivalent de  $\text{TiCl}_4$ , de triméthylphénylsilane dans le DCM à  $-78^\circ\text{C}$ , nous n'avons constaté aucune conversion en produit d'ouverture (entrée 4). En augmentant la température à  $0^\circ\text{C}$ , toujours rien (entrée 5). À la température ambiante, on observe une conversion non complète du produit de départ **3.102**. Cependant on distingue plusieurs produits dont un mélange de produits silylés **3.106** et non silylés **3.107**, ainsi que le produit chloré **3.108** (entrée 6). Pour remédier à ces problèmes, nous avons utilisé 2 équivalents de  $\text{TiCl}_4$  pour avoir une conversion complète et nous avons fait la réaction dans le benzène comme solvant plutôt que le phényltriméthylsilane pour éviter les mélanges de produits silylés. Ces changements ont porté fruit, car nous avons obtenu le produit désiré **3.107** avec 90% de rendement (tableau 3.1).

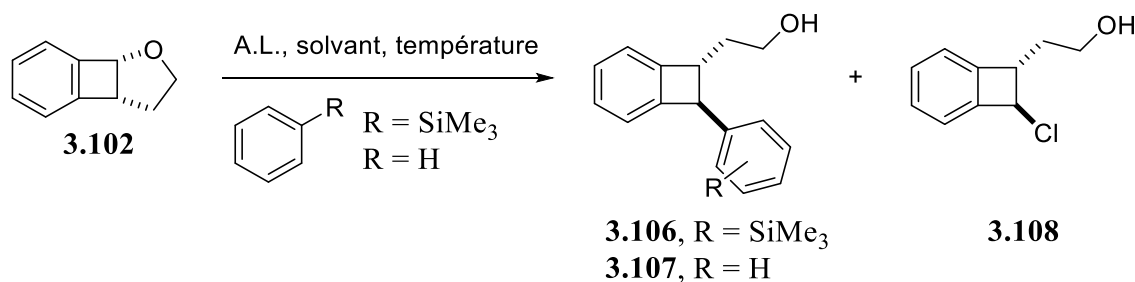


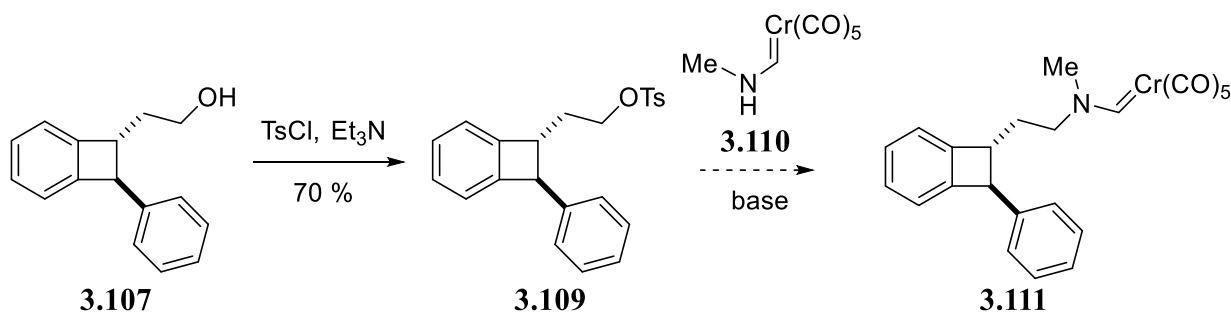
Schéma 3.34

Tableau 3.1. Résultat des essais d'ouverture du tétrahydrofurane **3.102**.

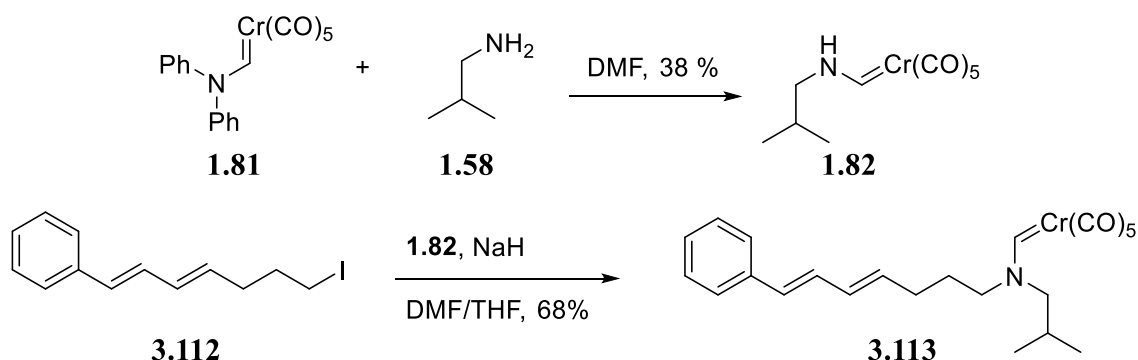
Entrée	R	Solvant	Temp. <sup>a</sup>	Acide de Lewis (éq.)	Rdt (%)	Produit <sup>b</sup>
1	$\text{SiMe}_3$	DCM	T.A.	$\text{FeCl}_3$ (0.1)	—	P.D.
2	$\text{SiMe}_3$	DCM	T.A.	$\text{FeCl}_3$ (1)	—	P.D.
3	$\text{SiMe}_3$	DCM	T.A.	$\text{FeCl}_3$ (1) <sup>c</sup>	—	P.D.
4	$\text{SiMe}_3$	DCM	$-78^\circ\text{C}$	$\text{TiCl}_4$ (1)	—	P.D.
5	$\text{SiMe}_3$	DCM	$0^\circ\text{C}$	$\text{TiCl}_4$ (1)	—	P.D.
6	$\text{SiMe}_3$	DCM	T.A.	$\text{TiCl}_4$ (1)	21, 30, traces	<b>3.106, 3.107</b> <b>3.108</b>
7	H	Benzène	T.A.	$\text{TiCl}_4$ (2)	90	<b>3.107</b>

a) T.A. = température ambiante. b) P.D. = produit de départ b) 1 équiv. de  $\text{TMSCl}$  a été ajouté

Une fois l'alcool **3.107** en main, nous devons le transformer en aminocarbène de chrome **3.111**. Pour ce faire, nous avons transformé l'alcool en groupement partant à l'aide de TsCl et de Et<sub>3</sub>N pour obtenir le produit tosylé **3.109** avec 70% de rendement. Le plan initial était de faire l'amidure de l'aminocarbène de chrome **3.110**, déjà connu, avec une base et utiliser cet anion pour déplacer le tosyloxy et obtenir l'aminocarbène de chrome **3.111** (schéma 3.35). Il fallait d'abord synthétiser l'aminocarbène de chrome **3.110** contenant la fonction NH.

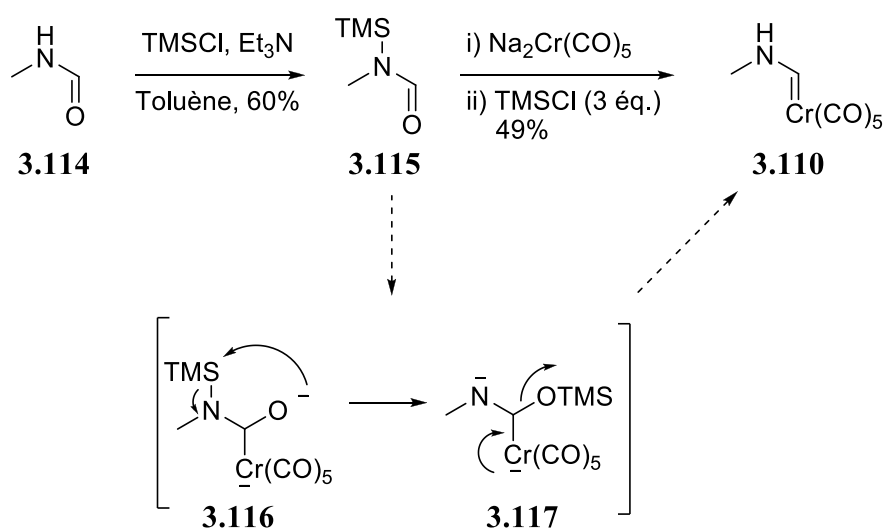


Nous avons déjà discuté de la formation de l'aminocarbène **1.82** par Kevin Aissa du laboratoire (c.f. schéma 1.22). Le schéma 3.36 reprend cette séquence et montre que Kevin Aissa a pu effectuer l'alkylation de cet aminocarbène avec un iodure primaire **3.112** en utilisant du NaH.<sup>32</sup> Bien que la synthèse de l'aminocarbène **1.82** donne de faible rendement, son alkylation donne de bons résultats de telle sorte que l'aminocarbène **3.113** a été produit avec un rendement de 68%.



Pour synthétiser l'aminocarbène **3.110** par cette méthode, il faudrait utiliser la méthylamine au lieu de l'isobutylamine **1.58a**. La méthylamine est un gaz que l'on devrait faire buller dans le mélange réactionnel contenant l'aminocarbène *N*-diphényle **1.81**. Pour éviter cela, nous avons décidé de traiter le

*N*-méthylformamide *N*-silylé **3.115** avec le dianion de chrome, c'est-à-dire la méthode habituelle pour faire des aminocarbène de chrome (schéma 3.37). La synthèse du *N*-méthylformamide *N*-silylé **3.115** a déjà été réalisée par le groupe de Dickopp, en mettant du *N*-méthylformamide, de la Et<sub>3</sub>N et du TMSCl dans du benzène à reflux.<sup>107</sup> Dans notre cas, nous avons utilisé du toluène à la place du benzène et nous avons obtenu le *N*-méthylformamide *N*-silylé **3.115** avec 60% de rendement. Celui-ci a été mis en présence du dianion de chrome Na<sub>2</sub>Cr(CO)<sub>5</sub>. On aurait pu penser que l'utilisation de TMSCl dans cette réaction n'était pas nécessaire à cause du réarrangement de Brook qui aurait pu se passer sur l'intermédiaire **3.116** après l'attaque du dianion (schéma 3.37, flèches en pointillé). Néanmoins, pour obtenir l'aminocarbène de chrome **3.110** il a fallu utiliser 3 équivalents de TMSCl.



Avec l'aminocarbène de chrome **3.110** en mains, nous étions prêts pour tester son alkylation par le tosylate **3.109** (c.f. schéma 3.35) grâce au NaH dans un mélange DMF/THF. De cette façon, nous avons obtenu avec 45 % de rendement l'aminocarbène de chrome **3.111**. Pour augmenter le rendement, nous avons pensé utiliser le composé iodé **3.118** pour faire l'alkylation. Partant de l'alcool **3.107**, nous avons réalisé une réaction d'halogénéation avec du I<sub>2</sub> et obtenu l'iodure **3.118** avec 80% de rendement. L'alkylation de l'aminocarbène de chrome **3.110** avec cet iodure dans les mêmes conditions donne l'aminocarbène de chrome désiré **3.111** avec 45 % de rendement (schéma 3.38). Ce rendement moyen serait dû au fait que dans les conditions d'alkylation, l'aminocarbène de chrome **3.110** et/ou **3.111** dégrade. En effet, on constate lors du parachèvement de la réaction d'alkylation qu'il y a un précipité vert qui se forme. Et on peut aussi faire l'aminocarbène de chrome **3.111** par la version linéaire, c'est-à-dire par l'alkylation du *N*-méthylformamide **3.114** par l'iodure **3.107** d'abord. Celle-ci se fait avec 90% de

rendement et la transformation du formamide **3.119** résultant en carbène de chrome **3.111** se fait avec 80% de rendement (schéma 3.38).

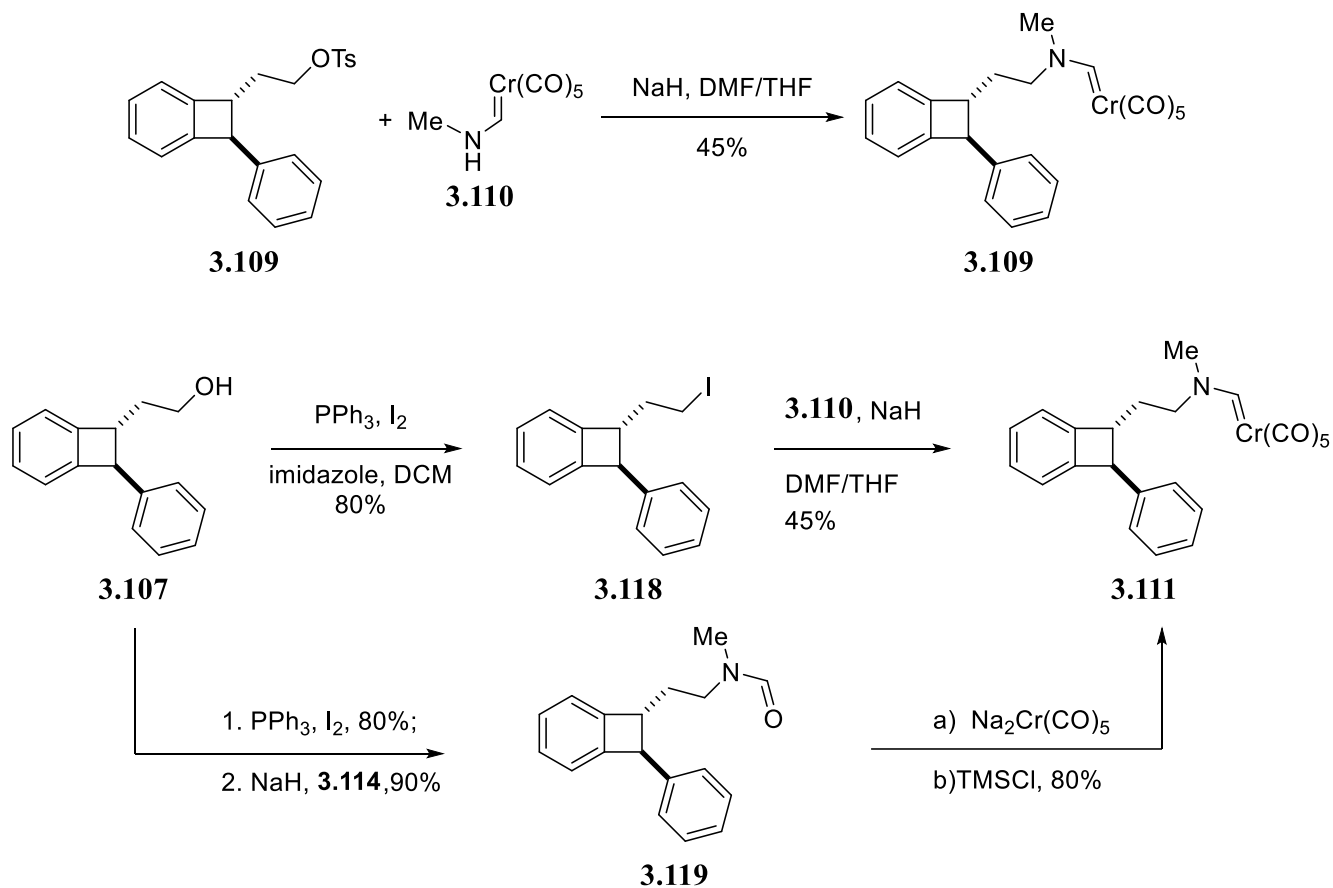
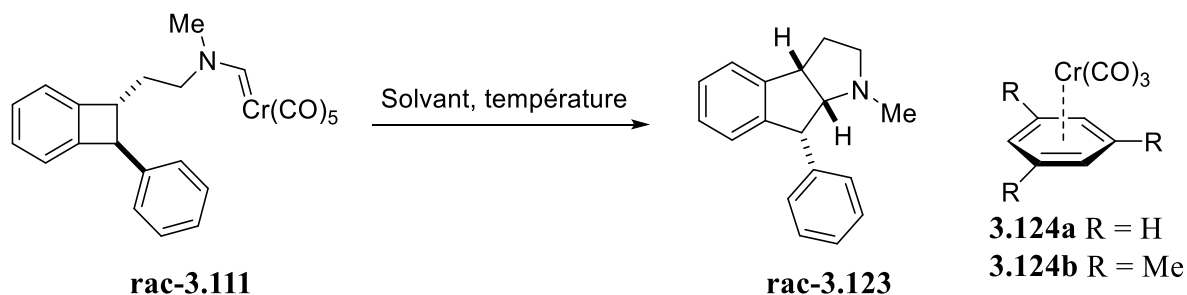


Schéma 3.38

Une fois l'aminocarbène de chrome **3.111** préparé, nous avons pu passer aux essais de cyclisation (tableau 3.2). Nous avons tout d'abord essayé la cyclisation en chauffant dans le toluène à reflux, sans additif (entrée 1). À cette température, du carbène de chrome **3.111** a été récupéré accompagné par le formamide **3.119** issu de l'oxydation de l'aminocarbène, présumément par la présence d'oxygène dans le système. Cette température aurait pourtant dû être suffisante pour l'ouverture électrocyclique si on se fie à l'exemple suivant tiré de la littérature où le benzocyclobutane **3.120** et l'anhydride maléique subissaient une réaction de Diels-Alder au reflux du  $\text{CCl}_4$  (77° C) (schéma 3.39).<sup>108</sup>

Tableau 3.2. Résultats des essais de cyclisation de l'aminocarbène de chrome **3.111**.



Entrée <sup>a</sup>	Solvant	Temp. (°C)	Additif	Rendt (%)	Produit <sup>b</sup>
1	Toluène	110	---	—	P.D.
2	Toluène	160	---	—	<b>3.119</b> , inconnu
3	Toluène	160	---	—	Inconnus
4	Toluène	110	Ph <sub>3</sub> P	—	<b>3.119</b> , <b>3.124a</b> , complexes
5	Me-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	101	Ph <sub>3</sub> P et C <sub>(s)</sub>	—	<b>3.119</b> , complexes
6	Mésitylène	165	---	—	<b>3.124b</b> , inconnus
7	Me-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	160	I <sub>2</sub> <sup>c</sup>	—	Inconnus
8	Toluène	110	Ph <sub>3</sub> P et RuCl <sub>3</sub> /NaIO <sub>4</sub> <sup>c</sup>	—	<b>3.119</b> , Inconnus

a) Toutes les réactions sont effectuées dans un tube scellé et chauffé pendant 18h sauf indication contraire.

b) P.D. = produit de départ. c) L'additif a été ajouté après le chauffage.

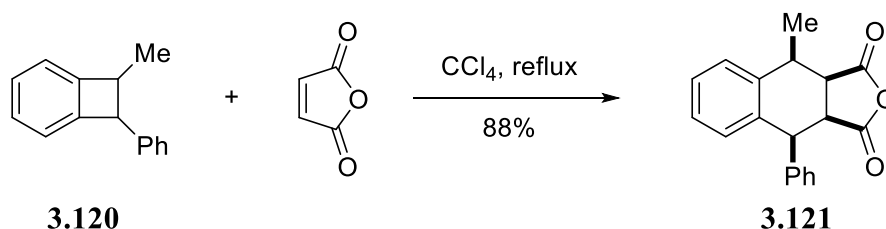


Schéma 3.39

Afin de vérifier si le benzocyclobutène subissait l'ouverture électrocyclique à cette température, nous avons fait une réaction test avec le benzocyclobutène **3.107** et l'anhydride maléique au reflux du toluène et avons observé la disparition du produit de départ et la formation du produit **3.122** (schéma 3.40).

L'insuccès de la cyclisation est donc dû à la difficulté de la cycloaddition [2+2]. Vu le succès de la réaction sur le modèle **3.22**, sans le phényle (c.f. schéma 3.13), nous sommes forcés de conclure que la présence du phényle cause un empêchement supplémentaire à la cycloaddition de l'aminocarbène de chrome. Cette observation est inquiétante puisque l'augmentation de la température a souvent pour effet d'augmenter aussi la susceptibilité de l'aminocarbène à l'oxydation par les traces d'oxygène moléculaire.

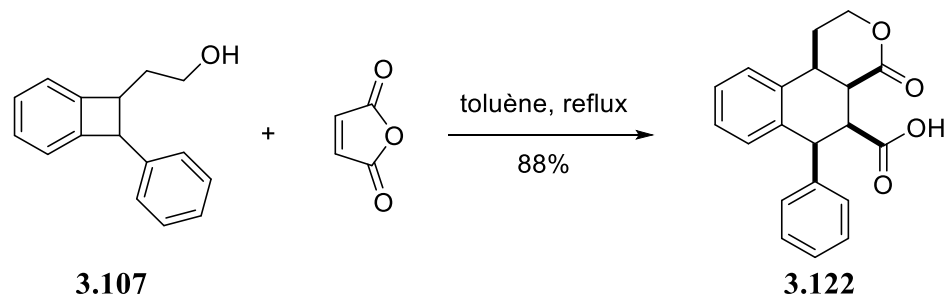


Schéma 3.40

Tout de même, à 160 °C pendant 18h l'aminocarbène **3.111** se consomme presque entièrement pour former un peu de formamide **3.119** et un nouveau produit en faible quantité qui s'est avéré difficile à isoler et à purifier (entrée 2). La formation du formamide **3.119** indique la présence d'une quantité non-négligeable d'oxygène moléculaire. Pensant qu'outre la formation de ce formamide, l'oxygène pourrait interférer avec la réaction voulue, nous avons dégazé le mélange réactionnel 10 fois par la méthode 'freeze-pump-thaw' (entrée 3). Cette fois, aucune trace du formamide n'a été observée, mais malheureusement, aucune trace du produit voulu non plus. Face à la faible réactivité de l'aminocarbène de chrome, nous avons décidé d'ajouter de la  $PPh_3$  au milieu réactionnel. La  $PPh_3$  a pour effet d'accélérer la réaction de cyclisation des aminocarbènes de chrome avec les doubles liaisons.<sup>65</sup> Nous avons tout d'abord soumis l'aminocarbène de chrome **3.111** au chauffage au reflux du toluène en présence de  $PPh_3$  (entrée 4). Après une nuit de réaction, nous avons constaté une disparition quasi complète du carbène de chrome, avec la formation d'un peu de formamide **3.119**, du complexe chrome-toluène **3.124a** et, encore, plusieurs nouveaux produits difficiles à isoler et à caractériser, certainement dû au fait que le chrome se complexe à certains de ces produits. En effet, nous suspectons la présence d'un ou plusieurs complexes **3.125** à **3.128** (figure 3.6). Leur formation apparemment facile serait causée par la présence du groupement aryle supplémentaire. Il est possible de décomplexer le chrome par oxydation,<sup>109</sup>, mais nous avons essayé d'éviter cette complexation en premier lieu.



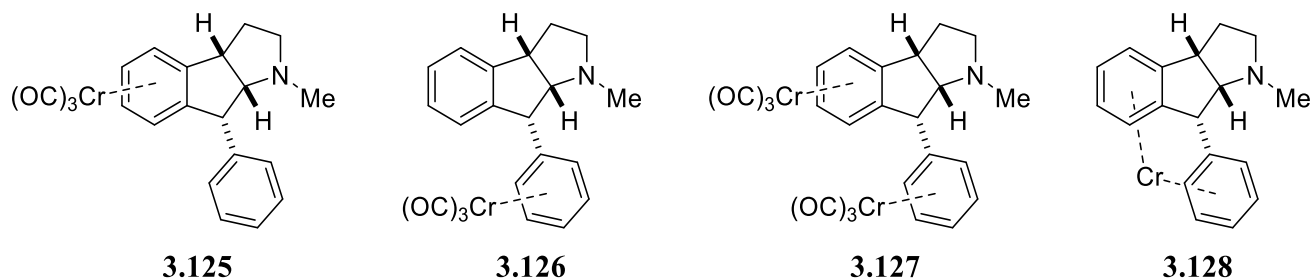


Figure 3.6

Pour éviter ces problèmes de complexation du chrome avec notre substrat, nous avons décidé de réaliser la même réaction avec du charbon activé dans le méthylcyclohexane à reflux (101° C), avec toujours de la PPh<sub>3</sub> présente dans le milieu réactionnel (entrée 5). Le charbon activé aiderait en complexant les résidus de chrome libéré pendant la réaction et il serait alors possible de les enlever par simple filtration. Cependant, bien qu'on observe encore une consommation quasi complète de l'aminocarbène de chrome **3.111**, et la formation d'un peu de formamide **3.119**, les produits formés semblent être complexés par le chrome.

Le mésitylène est beaucoup plus complexant que de plus simples cycles aromatiques comme le toluène ou probablement les cycles aromatiques du substrat.<sup>110</sup> C'est pour cette raison que nous avons tenté d'effectuer la réaction au reflux du mésitylène (entrée 6). Nous avons en effet isolé le complexe chrome-mésitylène **3.124b**, mais le reste des produits formés était toujours non caractérisable.

Finalement, nous avons essayé d'oxyder les mélanges bruts obtenus lors de la cycloaddition par (RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>)<sup>111,112</sup> pensant que l'amide serait plus facile à isoler que l'amine. Malheureusement, nous ne pouvons affirmer que le produit oxydé **3.125** s'est formé. Notons tout de même que des signaux RMN du proton ont été observés et ceux-ci pourraient correspondre au produit désiré puisqu'ils sont très semblables à ceux de la clausélansine C, dont la structure ne diffère de **3.123** que par la présence de l'alcool en α de l'amide. À ce point, nous avons abandonné la synthèse.

### 3.4. Conclusion

En conclusion, nous avons démontré que la cycloaddition [4+1] formelle entre un aminocarbène de chrome et un *o*-quinodiméthane est possible. Malheureusement, la seule présence additionnelle d'un groupement phényle sur le précurseur benzocyclobutène a conduit à des problèmes inattendus qui empêchent la cycloaddition de se faire.

Malgré les difficultés rencontrées durant les premières séquences pour fabriquer le précurseur aminocarbène, nous avons développé ultimement une séquence synthétique qui est particulièrement attrayante par son petit nombre d'étapes et le haut rendement de chaque réaction. Cette séquence, nous le pensons, pourrait mener au produit avec la bonne stéréochimie. Pour faire fonctionner la synthèse, il faudrait explorer l'utilisation d'autres types de carbènes ou même d'autres types de précurseur comme les ylures.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans le premier chapitre, nous avons effectué avec succès la réaction que l'on a appelée  $\beta$ -élimination, qui mène à la formation d'hétérocycles azotés sous forme d'énamine, de diénamine ou d'amine allyliques (schéma CG.1). Nous avons fourni une explication pour la régiochimie des adduits. Cette réaction est complémentaire à la réaction de cycloaddition [4+1] formelle des mêmes carbènes lorsqu'ils sont substitués par un diène. En fait, la seule présence ou absence de  $\text{Ph}_3\text{P}$  favorise la formation d'une énamine ou de produit possédant une double liaison exocyclique.

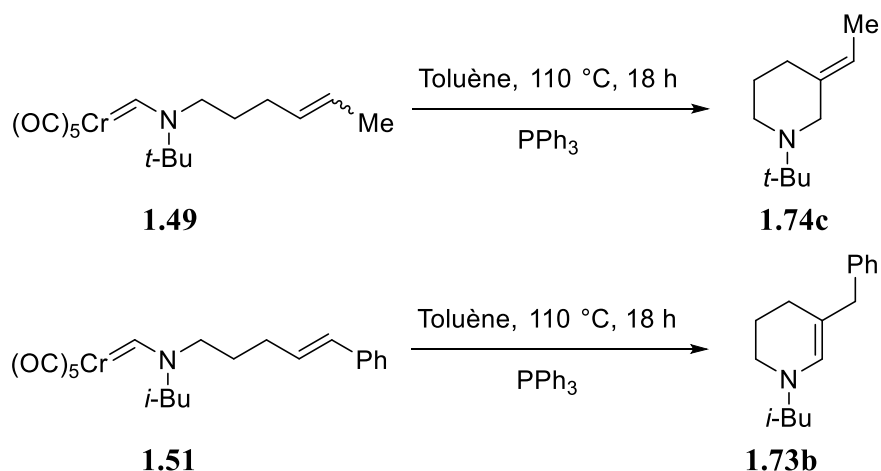


Schéma CG.1

L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de chrome rendant cette réaction coûteuse et néfaste pour l'environnement, nous avons tenté, sans succès, de la rendre catalytique en chrome. Plusieurs stratégies ont été conceptualisées et effectuées, mais la température de la cyclisation elle-même a eu raison de nos efforts pour générer l'aminocarbène *in situ* dans ces conditions (schéma CG.2).

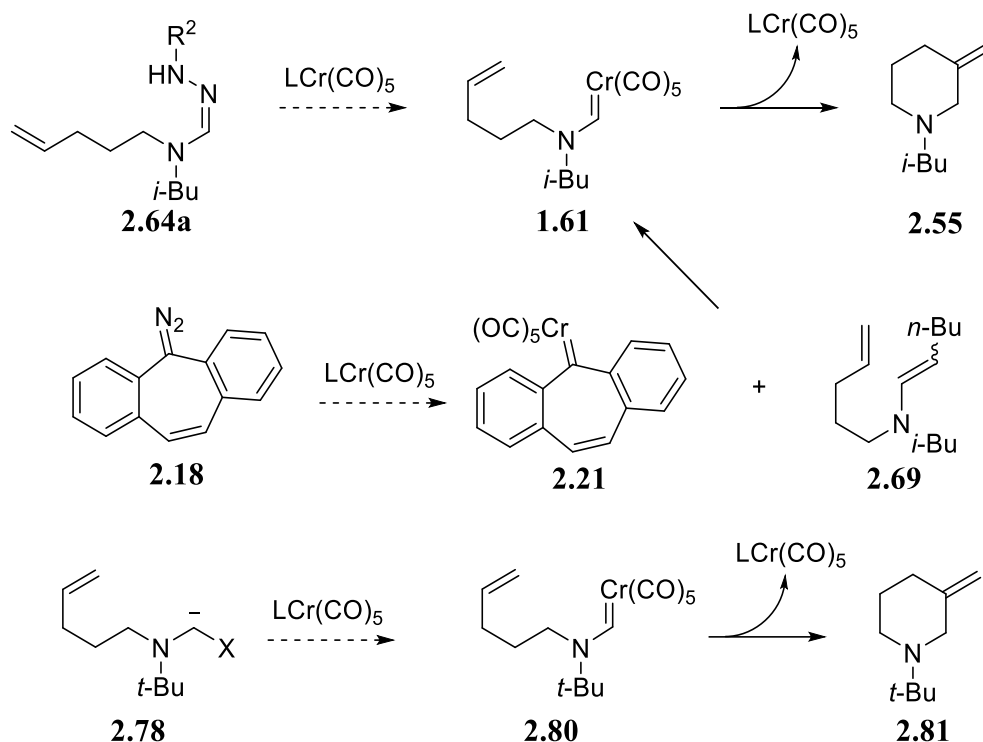


Schéma CG.2

Nous avons ensuite tourné notre attention vers l'application de la cycloaddition [4+1] formelle des aminocarbènes de chrome utilisant un diène particulier : l'*o*-quinodiméthane. La cible ultime était la clausélansine C. Nous avons d'une part démontré que la cycloaddition [4+1] formelle entre un aminocarbène de chrome et un *o*-quinodiméthane était possible, mais d'autre part qu'elle est sensible à la substitution sur le segment cyclobutane. En effet, la synthèse du produit naturel s'est soldée par un échec dû à la présence d'un simple groupement phényle (schéma CG.3).

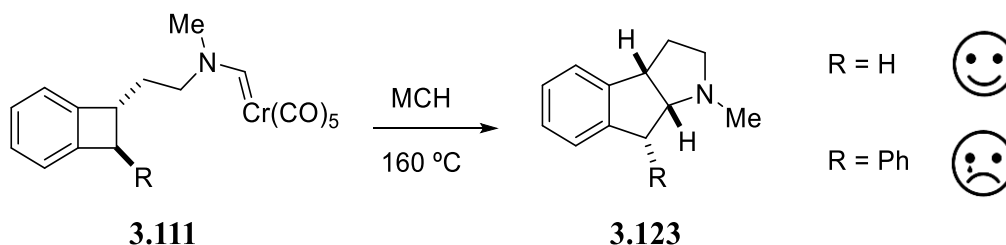


Schéma CG.3

Malgré l'insuccès des essais relatés au chapitre 2 et le succès seulement partiel de la synthèse rapportée au chapitre 3, les réactions impliquant des aminocarbènes de chrome ont encore beaucoup de potentiel en synthèse organique étant donné que ces derniers sont capables de réagir avec des alcènes ou des diènes de toutes natures électroniques, neutres, riches ou pauvres en électrons. Ils sont malheureusement sensibles aux effets stériques et il faudra probablement changer la nature des ligands sur le chrome afin d'augmenter leur réactivité et de pouvoir développer leur plein potentiel en synthèse organique.

## RÉFÉRENCES ET NOTES

- <sup>1</sup> de Frémonta, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 862–892.
- <sup>2</sup> Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
- <sup>3</sup> a) Meyer, H.; Baum, G.; Massa, W.; Berger, S.; Berndt, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 546–548  
b) Wehrmann, R.; Klusik, H.; Berndt, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 826–827 c) Klusik, H.; Berndt, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 877–878.
- <sup>4</sup> a) Moss, R. A.; Zdrojewski, T.; Krogh-Jespersen, K. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *32*, 1925–1928 b) Soleilhavoup, M.; Baceiredo, A.; Treutler, O.; Ahlrichs, R.; Nieger, M.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10959–10961.
- <sup>5</sup> Lavallo, V.; Canac, Y.; Präsang, C.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705–5709 b) Buron, C.; Gornitzka, H.; Romanenko, V.; Bertrand, G. *Science* **2000**, *288*, 834–836 c) Canac, Y.; Conejero, S.; Donnadieu, B.; Schoeller, W. W.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7312–7313.
- <sup>6</sup> Lavallo, V.; Canac, Y.; Donnadieu, B.; Schoeller, W.W.; Bertrand, G.; *Science* **2006**, *312*, 722–724
- <sup>7</sup> Sander, W. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 333–339.
- <sup>8</sup> Zimmerman, H. E.; Paskovich, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2149–2160
- <sup>9</sup> Hirai, K.; Komatsu, K.; Tomioka, H. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 503–506.
- <sup>10</sup> Hideo, T.; Kumiko, O.; Yasuji, I.; Moss, R.A.; Ramesh, M.C.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5415–5418
- <sup>11</sup> Tomioka, H.; Okada, H.; Watanabe, T.; Banno, K.; Komatsu, K.; Hirai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1582–1593.
- <sup>12</sup> Roth, H. D. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 85–91.
- <sup>13</sup> Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580–581.
- <sup>14</sup> Casey, C. P.; Vosejpka, P. C. ; Gavney, J. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4083–4085.
- <sup>15</sup> (a) Dill, J. D.; Greenberg, A.; Liebman, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6814–6826. (b) de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809–886
- <sup>16</sup> Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050
- <sup>17</sup> Ebner, C.; Carreira, E. M.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651–11679
- <sup>18</sup> a) Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1141–1146. b) Paulissen, R.; Teyssie, P.; Hubert, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1465–1466. c) Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Anciaux, A. J.; Teyssié, P. *Synthesis* **1976**, *1976*, 600–602.

- <sup>19</sup> Davies, H. M. L.; Hubby, N. J. S.; Cantrell, W.R. Jr.; Olive, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9468–9479.
- <sup>20</sup> Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050
- <sup>21</sup> Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966–1967.
- <sup>22</sup> Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724
- <sup>23</sup> Dingwall, P.; Greb, A.; Crespín, L. N. S.; Labes, R.; Musio, B.; Poh, J.-S.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11685–11688.
- <sup>24</sup> Taber, D. F.; Petty, E. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4808–4809.
- <sup>25</sup> a) Zhang, W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8939–8942. b) Davis, F. A.; Wu, Y.; Xu, H.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4523–4525.
- <sup>26</sup> a) Gassman, P.; Creary, X. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4407–4410. b) Philip, H.; Keating, J. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 523–526. c) Wiberg, K.B.; Burgmaier, G.J.; Warner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 246–247.
- <sup>27</sup> a) Cristol, S.J.; Harrington, J.K. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1413–1415. b) Freeman, P.K.; Kuper, D.G. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1047–1049. c) Hoffman, R.V.; Orphanides, G.G.; Schechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7927–7933.
- <sup>28</sup> a) Moss, R.A.; Dolling, V.-H.; Whittle, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 931–934. b) Fickes, G.N.; Rose, C.B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2898–2899. c) Antkowiak, T.A.; Sanders, D.C.; Trimitsis, G.B.; Press, J.F.; Schechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5366–5373.
- <sup>29</sup> a) Jones, W.M.; Turner, A.B.; Joines, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7754–7755 b) Baron, W.J.; Jones, J.; Gaspar, P.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4739–4740.
- <sup>30</sup> Mayor, C.; Jones, W. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4498–4502.
- <sup>31</sup> Fleischhauer, I.; Brinker, U. H. *Chem. Ber.* **1986**, *120*, 501–506.
- <sup>32</sup> a) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6670–6697. b) Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Iysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2609–2651
- <sup>33</sup> a) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 5841–5883. b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chemical Reviews*, **1989**, *89*, 863–927
- <sup>34</sup> a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364. b) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263–309 c) Bestmann, H. J.; Zimmerman, R. ‘Synthesis of Phosphonium Ylides’, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1<sup>st</sup> edition, Trost, B. M.; Fleming, I., Ed.; Pergamon, Oxford, Angleterre, **1991**, 171–202.

- <sup>35</sup> Appleton, D. C.; Bull, D. C.; McKenna, J.; McKenna, J. M.; Walley, A. R. *J.C.S. Chem. Comm.* **1974**, 140–141.
- <sup>36</sup> Tamura, Y.; Mukai, C.; Nakajima, N.; Ikeda, M.; Kido, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1981**, 212–217.
- <sup>37</sup> Bode, J. W.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9146–9155.
- <sup>38</sup> Loncaric, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3675–3678.
- <sup>39</sup> a) Fischer, E. O.; Dötz, K. H. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1273–1278 b) Fischer, E. O.; Dötz, K. H. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1356–1367 c) Dotz, K. H.; Fischer, E. O. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3966–3973.
- <sup>40</sup> Soderberg, B. C.; Hegedus, L. S. *Organometallics*, **1990**, *9*, 3113–3121.
- <sup>41</sup> Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784–5791.
- <sup>42</sup> Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259–2283.
- <sup>43</sup> Soderberg, B. C.; Hegedus, L. S. *Organometallics*, **1990**, *9*, 12, 3113–3121.
- <sup>44</sup> Sierra, M. A.; Soderberg, B.; Lander P. A.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1993**, *12*, 3769–3771.
- <sup>45</sup> a) Spino, C.; Rezaei, H.; Dupont-Gaudet, K.; Bélanger, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9926–9927.  
b) Beaumier, F.; Dupuis, M.; Spino, C.; Legault, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5938–5953.
- <sup>46</sup> Dupon-Gaudet, K., Mémoire, Université de Sherbrooke, **2006**, 266 pp.
- <sup>47</sup> Déry, M.; Lefebvre, Louis-Philippe D.; Aissa, K.; Spino, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5456–5459.
- <sup>48</sup> Déry, M.; Assouvie, K.; Heinrich, N.; Rajotte, I.; Lefebvre, Louis-Philippe D.; Legault, M.-A.; Spino, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1312–1315.
- <sup>49</sup> Déry, M., thèse de doctorat, Université de Sherbrooke, **2015**, 627 pp.
- <sup>50</sup> Occhipinti, G.; Jensen, V. R. *Organometallics* **2011**, *30*, 3522–3529.
- <sup>51</sup> Kang, B.; Kim, D.-h.; Do, Y.; Chang, S.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3041–3043.
- <sup>52</sup> Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035–4037
- <sup>53</sup> Résultat non publié. Heinrich, N., rapport, université de Sherbooke, 2014, 34 pp., disponible sur <http://www.cspino.recherche.usherbrooke.ca/Alma-Matter.html>.
- <sup>54</sup> Aissa, K., mémoire, Université de Sherbrooke, **2013**, 173 pp.
- <sup>55</sup> Hegedus, L. S.; Schwindt, M. A.; De Lombaert, S.; Imwinkelried, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264–2273.
- <sup>56</sup> Soderberg, B. C.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 3113–3121.
- <sup>57</sup> Semmelhack, M. ‘Organoiron and Organochromium chemistry’, *Organometallics in Synthesis, A manual*, 2<sup>nd</sup> edition, Schlosser, M. Ed., John Wiley & Sons, **2002**, 1003–1021.



- <sup>58</sup> Katz, S.A; Salem, H. In *The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: A review*, *J. Appl. Toxic.* **1993**, *13*, 217–224.
- <sup>59</sup> Dötz, K. H.; Stendel, J. Jr. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227–3274.
- <sup>60</sup> Pfeiffer, J.; Dotz, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2828–2830.
- <sup>61</sup> Pfeiffer, J.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *6*, 1011–1022.
- <sup>62</sup> Miki, K.; Nishino, F.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5260–5261.
- <sup>63</sup> Barluenga, J.; Diéguez, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J.; Sordo, T.; Campomanes, P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5735 – 5741.
- <sup>64</sup> Takano, S.; Shiomi, R.; Morimoto, Y.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11754–11757.
- <sup>65</sup> Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897–6907.
- <sup>66</sup> Phillips, D, D.; Champion W., C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5452.
- <sup>67</sup> Wu, P.; Zhang, L.; Zhang, X.; Guo, X.; Chen, B. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 363–367.
- <sup>68</sup> Hughes, T. V.; Hammond, S. D.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 401–402.
- <sup>69</sup> Katritzky, A.; Chong, D.; Leeming, P. *J. Heterocyclic. Chem.* **1996**, *33*, 1935–1941.
- <sup>70</sup> Katritzky, A.; Huang, T-B.; Voronkov, M.V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2246–2248.
- <sup>71</sup> Martinez, A. G.; Martinez Alvarez, R.; Barcina, J. O.; de la Moya Cerero, S.; Teso Vilar, E.; Garcia Fraile, A. ; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 1571–1572.
- <sup>72</sup> Cyr, P.; Côté-Raiche, A.; Bronner, S. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6448–6451.
- <sup>73</sup> Grevels, F. W.; Skibbe, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 681–683.
- <sup>74</sup> Chen, M.; Zhong, M.; Johnson, J. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10167–10211.
- <sup>75</sup> Bélanger, G.; Doré, M.; Ménard, F.; Darsigny, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7481–7484.
- <sup>76</sup> Dötz, K.H.; Ehlenz, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1751–1756.
- <sup>77</sup> Karahan, S.; Köse, P.; Subasi, E.; Temel, H. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, **2008**, *38*, 615–619.
- <sup>78</sup> Hor, T. S. A. *Inorganica Chimica Acta*, **1988**, *143*, 3–5.
- <sup>79</sup> D. Lefèbvre, L.-P. *Mémoire de maitrise*, Université de Sherbrooke, 2012, 333 pages.
- <sup>80</sup> Yamaguchi, Y.; Kashiwabara, T.; Ogata, K.; Miura, Y.; Nakamura, Y.; Kobayashi, K.; Ito T. *Chem. Commun.*, **2004**, 2160–2161.
- <sup>81</sup> Hayter, R. G. *J. Am. Chem. Soc* **1966**, *88*, 4376–4382.
- <sup>82</sup> Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42–P43.

- <sup>83</sup> Shara, M.; Stohs, S. J. *Phytother. Res.* **2015**, *29*, 1112–1116.
- <sup>84</sup> Vlachojannis, J.; Magora, F.; Chrubasik, S. *Phytother. Res.* **2011**, *25*, 1102–1104.
- <sup>85</sup> Witherup, K. M.; Look, S. A.; Stasko, M. W.; Ghiorzi, T. J.; Muschik, G. M. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1249–1255.
- <sup>86</sup> Dötz, K. H.; Kuhn, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 732.
- <sup>87</sup> Weiss, K.; Fischer, E.O. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1868–1886.
- <sup>88</sup> Zhao, J.; Nan, P.; Zhong, Y. *Zeit. Naturforsch C* **2004**, *59c*, 153–156.
- <sup>89</sup> Adebajo, A. C.; Iwalewa, E. O.; Obuotor, E. M.; Ibikunle, G. F.; Omisore, N. O. ; Adewunmi, C. O.; Obaparusi, O. O.; Klaes, M.; Adetogun, G. E.; Schmidt, T. J.; Verspohl, E. J. *J. Ethnopharm.*, **2009**, *122*, 10–19.
- <sup>90</sup> Yang, M.-H.; Chen, Y.-Y.; Huang, L. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 445–450.
- <sup>91</sup> Ma, N. C.; Wu, K. M.; Huang, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1781–1784.
- <sup>92</sup> Maeda, H.; Dudareva, N. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2012**, *63*, 73–105.
- <sup>93</sup> Burns, N. Z.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 205–208.
- <sup>94</sup> Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 215–217.
- <sup>95</sup> Dhawan, K. L.; Gowland, B. D.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 922–924.
- <sup>96</sup> Boegesoe, K.P. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 935–947.
- <sup>97</sup> Aidhen, I.S.; Ahuja, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5431–5431.
- <sup>98</sup> Bunnett, J.F.; Skorcz, J.A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3836–3843.
- <sup>99</sup> Maconald, D.I.; Durst, T.J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3663–3669.
- <sup>100</sup> Candito, D. A.; Dobrovolsky, D.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15572–15580.
- <sup>101</sup> Vishnu, K.; Tandon, A. K.; Awasthi, K. A.; Singh, H. K.; Maurya, S. K. G. *Heterocycles* **2010**, *80*, 593–600.
- <sup>102</sup> Barluenga, J.; Calleja, J.; Antón, M. J.; Álvarez-Rodrigo, L.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4469–4471.
- <sup>103</sup> Garrec, K.; Fletcher, S. P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3814–3817.
- <sup>104</sup> Yedulla, V. R.; Pradhan, P.; Yang, L.; Lakshman, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 750–764.
- <sup>105</sup> Sawama, Y.; Shibata, K.; Sawama, Y.; Takubo, M.; Monguchi, Y.; Krause, N.; Sajiki, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5282–5285.
- <sup>106</sup> Oku, I.; Homoto, Y.; Harad, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1495–1498.
- <sup>107</sup> Birkofer, L.; Dickopp, H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3579–3586.
- <sup>108</sup> Blomquist, A. T.; Bottomley, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **1962**, 653, 67–79.

- <sup>109</sup> Rosillo, M.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1589–1604.
- <sup>110</sup> Semmelhack, M. F.; Chlenov, A.; Ho, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7759–7773.
- <sup>111</sup> Sharma, N. K.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1403–1406.
- <sup>112</sup> Griffiths, R. J.; Burley, G. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870–873.

## ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

## Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

Tableau A.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

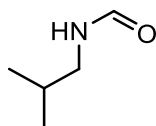
Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydrure de calcium
Anhydride trifluorométhanesulfonique	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Benzène	Hydrure de calcium
Chloroformate d'éthyle	(aucun)
Dichloroéthane	Hydrure de calcium
Dichlorométhane	Hydrure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
Éther diéthylique	Hydrure de calcium
Méthanol	Drierite
Pyridine	Hydrure de calcium
Oxychlorure de phosphore	(aucun)
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydrure de calcium
Toluène	Sodium, Benzophenone

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicyle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO<sub>4</sub> ou dans une solution de PMA, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 µm, Silicyle).

Les spectres infrarouges ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure de potassium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300 ou AC-400. L'étalon

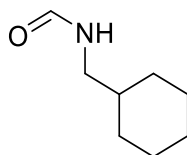
interne est le chloroforme (7,26 ppm), le benzène (7,15 ppm), ou le diméthylsulfoxyde (2,49 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F.

***N*-Isobutylformamide (1.59a)**



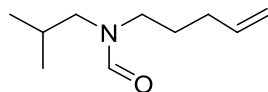
*N*-Isobutylamine (12.0 mL, 119 mmol) and ethyl formate (184 mL, 2.29 mol) were heated to reflux for 12 h. The solution was cooled to rt and concentrated under reduced pressure to yield (12.1 g, 100%) of product **1.59a** as colorless oil and as a 2.9 : 1.0 mixture of rotamers. It was used crude in the next step without further purification. Its proton NMR spectra was identical to published data.<sup>1</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.20 (s) and 8.01 (d,  $J$  = 21.1 Hz) (1H, rotamers), 5.59 (br s, 1H), 3.14 (t,  $J$  = 6.6 Hz) and 3.03 (t,  $J$  = 6.6 Hz) (2H, rotamers), 1.80 (m,  $J$  = 6.6 Hz) and 1.75 (m,  $J$  = 6.6 Hz) (1H, rotamers), 0.93 (d, 6H,  $J$  = 6.6 Hz).

***N*-(Cyclohexylmethyl)formamide (1.59b)**



A solution of cyclohexylmethylamine **1.58b** (1.80 mL, 13.8 mmol) and ethyl formate (22.35 mL, 276.68 mmol) was stirred and heated to reflux for 12 h. The product obtained was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. To yield product **1.59b** as a solid (1.76 g, 90%). The crude product was pure enough to be used in the next step without purification. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.19 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.15 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.04 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 1.71 (t,  $J$  = 12.8 Hz, 3H), 1.47 (ddd,  $J$  = 14.9, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 1.35 – 1.09 (m, 2H), 0.94 (dd,  $J$  = 21.1, 11.9 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.13 (d), 161.46 (d), 48.34 (t), 44.42 (t), 39.11 (d), 37.89 (d), 30.82 (t), 30.42 (t), 26.41 (t), 26.30 (t), 25.83 (t), 25.76 (t). This compound was made by a different route and characterized by Nora Heinrich.<sup>2</sup>

***N*-Isobutyl-*N*-(4-penten-1-yl) formamide (1.60a)**

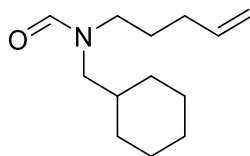


KHMDS (0.5 M in toluene, 33.6 ml, 16.8 mmol) was added to a solution of isobutylformamide **1.59a** (1.7 g, 16.5 mmol) and 18-C-6 (886.8 mg, 3.4 mmol) at rt. After stirring 1.5 h at rt, 1-bromo-4-pentene (2 g, 1.6 ml, 13.4 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at that temperature and monitored by TLC. When the reaction was complete, the solvent was removed under reduced pressure and water was added. The resulting aqueous phase was extracted with DCM (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (60% Et<sub>2</sub>O in hexanes) yielded (2.01 g, 90%) of amide **1.60a** as colorless oil and as a 1.5 : 1.0 mixture of rotamers.

Rotamer A : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 5.88–5.69 (m, 1H), 5.08–5.04 (m, 2H), 3.25–3.18 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 13.2, 6.3 Hz, 2H), 1.99–1.80 (m, 1H), 1.71–1.57 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.81 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163.26 (d), 137.13 (d), 115.92 (t), 49.07 (t), 46.96 (t), 30.50 (t), 27.49 (t), 26.33 (d), 20.15 (q). IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) 3077, 1674, 1468. LRMS (*m/z*, relative intensity) 192 (M+Na<sup>+</sup>, 100). Exact Mass calcd for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NONa : 192.1364, found : 192.1358.

Rotamer B : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.01 (s, 1H), 5.88–5.69 (m, 1H), 5.02–4.96 (m, 2H), 3.32–3.25 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 13.2, 6.3 Hz, 2H), 1.99–1.80 (m, 1H), 1.71–1.57 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.81 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163.13 (d), 137.73 (d), 115.26 (t), 55.40 (t), 42.30 (t), 31.20 (t), 26.75 (t), 26.41 (d), 19.86 (q).

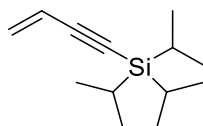
***N*-(Cyclohexylmethyl)-*N*-(pent-4-enyl)formamide (1.60b)**



KHMDS (0.5 M in toluene, 16.8 ml, 8.44 mmol) was added to a solution of amide **1.59b** (1.17 g, 8.31 mmol) and 18-C-6 (450 mg, 1.69 mmol) at rt. After stirring 1.5 h at rt, 1-bromo-4-pentene (0.8 ml, 6.75 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred at that temperature and monitored by TLC. When the reaction was complete, the solvent was removed under reduced pressure and water was added. The

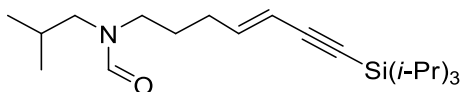
resulting aqueous phase was extracted with DCM (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (60%  $\text{Et}_2\text{O}$  in hexanes) yielded (1.47 g, 100%) of amide **1** as colorless oil and as a 1 : 1.5 mixture of rotamers  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.79 (dt,  $J$  = 16.9, 13.0, 6.6 Hz, 1H), 5.04 (ddd,  $J$  = 22.0, 7.4, 6.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.24 (m, 1H), 3.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.00 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.89 – 1.43 (m, 8H), 1.36 – 1.08 (m, 3H), 0.91 (dt,  $J$  = 31.5, 12.0 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.27 (d), 163.17 (d), 137.82 (d), 137.20 (d), 115.97 (t), 115.30 (t), 54.18 (t), 48.06 (t), 47.23 (t), 42.43 (t), 36.11 (d), 35.77 (d), 31.26 (t), 30.95 (t), 30.77 (t), 30.57 (t), 27.58 (t), 26.51 (t), 26.49 (t), 25.95 (t), 25.84 (t). This compound was made by a different route and characterized by Nora Heinrich.<sup>3</sup>

***But-3-en-1-ynyltriisopropylsilane (1.65)***



Vinylbromide **1.72** (1.0 M in THF, 6.68 mL, 6.68 mmol) in THF was added to a solution triisopropylsilylacetylene **1.71** (1 mL, 4.46 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (62.58 mg, 0.09 mmol) and  $\text{CuI}$  (33.96 mg, 0.18 mmol) in  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.5 mL) at 25 °C. After stirring for 3 h at 25 °C, 1 N  $\text{HCl}$  (aq) was added to the solution. A saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added, and the product was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under vacuum. Purification by column chromatography with hexane yielded enyne **1.65** (801 mg, 86%) as colorless oil. The  $^1\text{H}$  NMR spectra was identical to published data.<sup>3</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.84 (dd,  $J$  = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J$  = 17.6, 2.5 Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J$  = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 1.08 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 21H).

***(E)-N-isobutyl-N-(7-(triisopropylsilyl)hept-4-en-6-ynyl)formamide (1.66)***

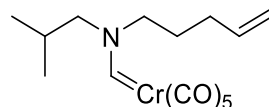


To a solution of enyne **1.65** (101 mg, 0.49 mmol) in benzene (2.43 mL) catalyst **1.69** was added (41 mg, 0.05 mmol) followed by terminal alkene **1.60a** (246 mg, 1.46 mmol). The reaction mixture was stirred for 39 h at 70° C under a nitrogen atmosphere. After removal of the organic solvent under reduced



pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel with 40/60 hexane/ether to yield 146,4 mg (86%) of the formamide **1.66** as a colorless oil and as a 1 : 1.76 mixture of rotamers. Rotamer A :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03–7.98 (m, 1H), 5.67–5.44 (m, 1H), 5.35 (tdd,  $J = 9.9, 9.3, 2.4$  Hz, 1H), 3.30 (ddd,  $J = 11.5, 7.1, 3.2$  Hz, 2H), 2.29–2.18 (m, 1H), 2.05–1.83 (m, 2H), 1.73–1.57 (m, 1H), 1.73–1.57 (m, 3H), 1.07 (d,  $J = 5.1$  Hz, 18H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). Rotamer B :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11–8.06 (m, 1H), 6.23–6.07 (m, 1H), 5.94 (ddt,  $J = 12.5, 11.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J = 9.4, 4.4$  Hz, 2H), 3.16–3.08 (m, 2H), 2.37 (ddd,  $J = 15.8, 11.6, 7.3$  Hz, 2H), 2.17–2.05 (m, 2H), 1.73–1.57 (m, 1H), 1.73–1.57 (m, 3H), 1.07 (d,  $J = 5.1$  Hz, 18H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). Both rotamers :  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3 (d), 163.1 (d), 163.1 (d), 162.8 (d), 144.1 (d), 143.5 (d), 143.3 (d), 142.6 (d), 128.9 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 126.6 (d), 126.3 (d), 125.6 (d), 125.3 (d), 111.6 (d), 111.3 (d), 111.0 (d), 110.7 (d), 103.6 (s), 103.3 (s), 96.1 (s), 95.6 (s), 55.6 (t), 55.6 (t), 55.5 (t), 54.7 (t), 49.4 (t), 49.2 (t), 47.9 (t), 47.5 (t), 44.4 (t), 42.8 (t), 42.5 (t), 32.0 (t), 30.6 (t), 29.9 (t), 28.2 (t), 28.0 (t), 27.6 (t), 26.9 (d), 26.8 (d), 26.6 (d), 26.4 (t), 26.4 (t), 25.1 (t), 20.2 (d), 19.9 (q), 18.8 (q), 18.1 (q), 17.8 (q), 13.0 (q), 11.4 (q). **IR** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3021, 2145, 1937, 1676. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 372 ( $\text{MNa}^+$ ). **Exact Mass** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NOSiNa}$  : 372.2699, found: 372.2709.

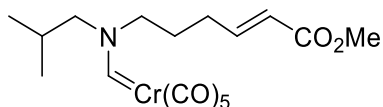
***Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(4-penten-1-yl)amino)methylene]chromium(0) (1.61)***



Naphtalene (1.21 g, 9.44 mmol) was added to small pieces of sodium (830 mg, 36.1 mmol) in a round-bottomed flask. Anhydrous THF (72 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The dark green solution was added over 1.5 h, using a syringe pump, to a solution of purified (see general consideration above)  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  (1.04 g, 4.72 mmol) in THF (217 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The  $\text{CO}_2$ /acetone cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at rt for 18 h. The dark orange solution was cooled back to  $-78^\circ\text{C}$  and a solution of the formamide **1.60a** (400 mg, 2.36 mmol) in THF (6 mL) was added over 3 min. The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 min. The  $\text{CO}_2$ /acetone cooling bath was removed, and the reaction mixture was warmed up to  $0^\circ\text{C}$  and maintained at that temperature while stirring for 1 h. The reaction mixture was cooled down again to  $-78^\circ\text{C}$  and  $\text{TMSCl}$  (3.44 mL, 27.1 mmol) was rapidly added. The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for an additional 30 min., neutral  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (29 g) was added, and the reaction mixture was warmed up to rt. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was charged on top of a silica gel column for chromatographic purification the

formamide was converted into the corresponding carbene **1.61** (662.9 mg, 81%), as colorless oil and as a 1 : 3 mixture of rotamers. Rotamer A :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.95 (s, 1H), 5.92–5.66 (m, 1H), 5.15–5.01 (m, 2H), 3.99–3.87 (m, 2H), 3.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.88 (ddd,  $J = 15.2, 10.2, 6.2$  Hz, 2H), 1.75 (dd,  $J = 14.3, 7.3$  Hz, 1H), 1.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  263.31 (d), 224.15 (s), 217.88 (s), 217.75 (s), 136.30 (d), 116.77 (t), 63.38 (t), 63.07 (t), 30.20 (t), 27.47 (t), 26.91 (d), 19.52 (q). **IR** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2964, 1973, 1909. Rotamer B :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10.78 (s, 1H), 5.92–5.66 (m, 1H), 5.15–5.01 (m, 2H), 3.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.56 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.20 (dd,  $J = 14.2, 7.3$  Hz, 2H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.88 (ddd,  $J = 15.2, 10.2, 6.2$  Hz, 2H), 1.75 (dd,  $J = 14.3, 7.3$  Hz, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  262.54 (d), 224.15 (s), 217.88 (s), 217.75 (s), 136.80 (d), 116.24 (t), 71.91 (d), 56.94 (t), 30.85 (t), 27.93 (t), 27.31 (d), 19.58 (q).

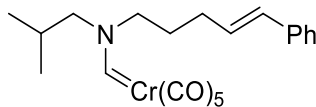
***(E)*-Pentacarbonyl[(*N*-isobutyl-*N*-(5-methylcarboxy-4-penten-1-yl)methylene]chromium(0)**  
**(1.50)**



Same procedure as per **1.64** (see below) using methyl metacrylate **1.63** (546 mg, 6.34 mmol) and chromium aminocarbene **1.61** (219 mg, 0.63 mmol). The reaction mixture was then reduced in volume and purified directly on a silica gel column to give 122.6 mg (48%) of product **1.50** as yellow oil and as 1 : 4 mixture of rotamers.

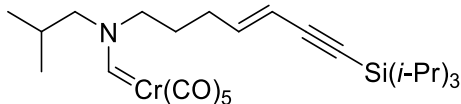
Rotamer A :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.82 (s, 1H), 7.05–6.83 (m, 1H), 5.9 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.97–3.89 (m, 2H), 3.73 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 3.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.35 (dd,  $J = 14.1, 7.0$  Hz, 2H), 2.05–1.88 (m, 2H), 1.83 (dd,  $J = 14.6, 7.4$  Hz, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  264.8 (d), 233.9 (s), 217.8 (s), 217.7 (s), 166.8 (s), 146.2 (d), 122.9 (d), 71.9 (t), 56.7 (t), 51.7 (q), 29.8 (t), 29.2 (d), 27.4 (t), 27.3 (d), 19.5 (q). **IR** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2954, 2054, 2039, 1971, 1923, 1727, 1672. Rotamer B :  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.00 (s, 1H), 7.05–6.83 (m, 1H), 5.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.73 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 3.58 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.18 (dd,  $J = 14.5, 7.6$  Hz, 2H), 2.05–1.88 (m, 2H), 1.83 (dd,  $J = 14.6, 7.4$  Hz, 1H), 1.03 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  264.0 (d), 233.9 (s), 217.8 (s), 217.7 (s), 166.8 (s), 146.8 (d), 122.5 (d), 71.9 (t), 56.7 (t), 51.7 (q), 29.8 (t), 29.2 (d), 27.4 (t), 27.3 (d), 19.6 (q).

***(E)*-Pentacarbonyl[(*N*-isobutyl-*N*-(5-phenyl-4-penten-1-yl)methylene]chromium(0) (1.51)**



Styrene **1.64** (603.2 mg, 5.79 mmol) and chromium aminocarbene **1.61** (200 mg, 0.58 mmol) were added sequentially via syringe in a stirred solution of DCM and Grubbs 2nd generation catalyst (24.6 mg, 0.03 mmol). The mixture was heated to reflux for 24h. The reaction mixture was then reduced in volume and purified directly on a silica gel column to give 168.9 mg (69%) of product **1.51** as yellow oil and as a 1 : 3 mixture of rotamers. Rotamer A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.92 (s, 1H), 7.36–7.22 (m, 5H), 6.39 (m, 1H), 6.17–6.02 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 2H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.60–1.35 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 263.68 (d), 224.11 (s), 217.91 (s), 217.78 (s), 137.11 (s), 132.06 (d), 129.97 (d), 128.76 (d), 127.80 (d), 127.58 (d), 126.20 (d), 71.97 (t), 63.09 (t), 57.05 (t), 30.23 (t), 29.52 (d), 28.06 (t), 26.98 (d), 22.80 (t), 19.56 (q). IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) : 2963, 2054, 1972, 1910, 1673. Rotamer B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.73 (s, 1H), 7.36–7.22 (m, 5H), 6.39 (m, 1H), 6.17–6.02 (m, 1H), 3.95–3.86 (m, 2H), 3.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.30 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 2H), 1.91 (td, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.60–1.35 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 262.93 (d), 224.11 (s), 217.91 (s), 217.78 (s), 137.35 (s), 131.59 (d), 129.97 (d), 128.72 (d), 128.42 (d), 127.42 (d), 126.20 (d), 71.97 (t), 63.43 (t), 57.05 (t), 31.74 (t), 29.52 (d), 28.56 (t), 27.33 (d), 22.80 (t), 19.62 (q).

***Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(7-triisopropylsilyl-4-hepten-6-yn-1-yl)methylene]chromium(0) (1.52)***



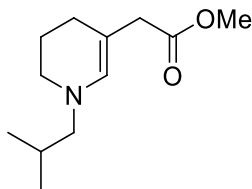
Following the same procedure described above as per the preparation of complex **1.61**, the formamide **1.66** (301.9 mg, 0.86 mmol) was converted into the corresponding carbene to give 270 mg (59%) of product **1.52** as yellow oil and as a mixture 1 : 3 : 6 : 0.5 of rotamers and geometrical isomers, A, B, C, and D). Rotamer A : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.81 (s, 1H), 6.26–6.12 (m, 1H), 5.58–5.47 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 8.1, 2H), 3.59–3.51 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.37–2.23 (m, 2H), 2.06–1.86 (m, 3H), 1.04–1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 18H), 0.91–0.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). Rotamer B : <sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.79 (s, 3H), 6.03–5.88 (m, 1H), 5.47–5.36 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.81 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.59–3.51 (m, 2H), 3.36 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.61–2.38 (m, 2H), 1.79 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 3H), 1.03–1.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 18H), 0.90–0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). Rotamer C : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.78 (s, 6H), 6.03–5.88 (m, 1H), 5.71–5.58 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 3.59–3.51 (m, 2H), 3.36 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.61–2.38 (m, 2H), 1.67 (ddd,  $J$  = 13.2, 9.0, 6.0 Hz, 3H), 1.12–1.05 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 18H), 0.90–0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). Rotamer D : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.76 (s, 1H), 6.26–6.12 (m, 1H), 5.29–5.15 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.81 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.59–3.51 (m, 2H), 3.34 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.37–2.23 (m, 2H), 2.23–2.08 (m, 3H), 1.03–1.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 18H), 0.89–0.87 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 6H).

All rotamers : <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  262.74 (d), 262.39 (d), 224.20 (s), 217.91 (s), 217.75 (s), 217.69 (s), 142.10 (s), 130.46 (d), 129.17 (d), 127.74 (d), 125.57 (d), 125.21 (d), 124.66 (d), 111.56 (s), 103.21 (s), 72.00 (t), 63.93 (t), 63.22 (t), 56.96 (t), 56.81 (t), 31.93 (t), 31.71 (t), 27.85 (t), 27.51 (t), 27.32 (d), 27.28 (d), 26.97 (d), 26.85 (d), 26.50 (t), 19.54 (q), 18.74 (q), 18.06 (q), 17.98 (q), 11.39 (q).

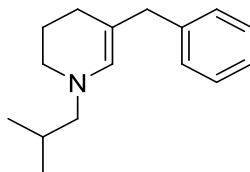
IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 2964, 2055, 1974, 1916, 1674.

***Methyl 2-(1-isobutyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (173a)***



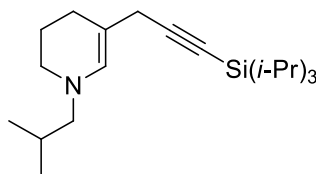
A solution of chromium aminocarbene **1.50** (110.6 mg, 0.27 mmol) in dried and degassed toluene (0.03 M solution) was treated with polymer-bound triphenylphosphine, (100–200 mesh, extent of labeling: ~3.0 mmol/g loading, 2 % cross-linked with divinylbenzene, 2 eq) and was heated to 110 °C while monitoring by TLC. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The <sup>1</sup>H NMR of the crude showed a complete conversion to a clean product. Purification by flash chromatography (100 % hexane with silica gel pre-treated with Et<sub>3</sub>N) gave 14 mg of product **1.73a** in an isolated yield of 24% as yellow oil. The low yield is due to the instability of the enamine to silica. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.70 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.89 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 2H), 2.62 (dd,  $J$  = 7.1, 3.9 Hz, 2H), 2.31 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.11 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 1.77–1.64 (m, 2H), 1.63–1.52 (m, 1H), 0.75 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 172.64 (s), 135.63 (d), 99.35 (s), 63.58 (t), 51.03 (q), 47.14 (t), 41.15 (t), 27.28 (d), 25.44 (t), 23.08 (t), 20.33 (q). IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 2951, 1738, 1663. LRMS (m/z, relative intensity) 212 (MNa<sup>+</sup>, 100). Exact Mass calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na: 212.1645, found: 212.1650.

**5-Benzyl-1-isobutyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173b)**



A solution of chromium carbene **1.51** (161.3 mg, 0.38 mmol) in dried and degassed toluene (0.03 M solution) was treated with polymer-bound triphenylphosphine, (100-200 mesh, extent of labeling: ~3.0 mmol/g loading, 2 % cross-linked with divinylbenzene, 2 eq) and was heated to 110 °C while monitoring by TLC. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The  $^1\text{H}$  NMR of the crude showed a complete conversion to a fairly clean product. Purification by flash chromatography (100 % hexane with silica gel pretreated with  $\text{Et}_3\text{N}$ ) yielded 29.1 mg of adduct **1.73b** (33%) as yellow oil. The low yield is due to the instability of the enamine to silica.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.18 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.67–2.56 (m, 2H), 2.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.86 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.67 (dt,  $J = 10.1, 6.6$  Hz, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 0.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) 142.13 (s), 134.12 (d), 129.08 (d), 128.51 (d), 126.07 (d), 106.35 (s), 63.84 (t), 47.58 (t), 42.60 (t), 27.23 (d), 24.94 (t), 23.25 (t), 20.42 (q). IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3025, 2952, 1663. LRMS ( $m/z$ , relative intensity) 230 ( $\text{MNa}^+$ , 100). Exact Mass calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NNa}$ : 230.1903, found: 230.1913.

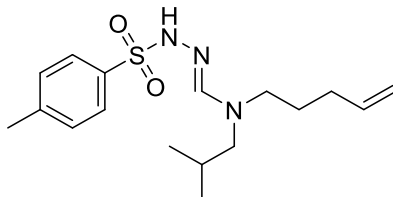
**1-Isobutyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173c)**



Same procedure as per compound **1.51** using chromium aminocarbene **1.52** (94.2 mg, 0.18 mmol). The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The  $^1\text{H}$  NMR of the crude showed a complete conversion to a clean product. Purification by flash chromatography (100 % hexane with silica gel pretreated with  $\text{Et}_3\text{N}$ ) isolated yield (20.6 mg, 34%) of product **173c** as colorless oil. The low yield is due to the instability of the enamine to silica.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  6.02 (m, 1H), 2.89 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.40 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 1.97 (dd,  $J = 14.2, 6.5$  Hz, 2H), 1.72 (td,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 3H), 1.64 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.27-1.05 (m, 2H), 1.22 (d,  $J = 6$  Hz, 18H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  133.62 (d), 108.19 (s), 101.20 (s), 81.43 (s), 63.83 (t), 47.68 (t), 27.36 (d), 26.40 (t), 25.30 (t), 23.20 (t), 20.41 (d), 19.00 (q), 11.81 (q). IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2170, 2062,

1940, 1669. **LRMS** ( $m/z$ , relative intensity) 334 ( $MH^+$ ). **Exact Mass** calculated for  $C_{21}H_{39}NSi$ : 334.2925  $[M+H]^+$ , found: 334.2937  $[M+H]^+$ .

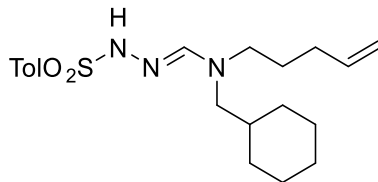
**(E)-N-Isobutyl-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazonamide (2.63a)**



Trifluoromethanesulfonic anhydride (60  $\mu$ L, 0.35 mmol) was added to a solution of formamide **1.60a** (53.3 mg, 0.31 mmol) in dichloromethane (1 mL). The mixture was stirred for 5 min, after which a solution of *p*-toluenesulfonyl hydrazide (64.5 mg, 0.35 mmol) in THF was added to the reaction mixture cooled to  $-78$  °C. It was stirred for an additional 10 min. The mixture was treated with solid potassium carbonate and filtered on Celite<sup>TM</sup>. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1 :1). A white solid (78.2 mg, 74%) was obtained. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.80 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.74 (tt,  $J$  = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 5.13 – 4.83 (m, 2H), 3.26 – 3.06 (m, 2H), 2.95 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (dd,  $J$  = 14.2, 7.9 Hz, 2H), 1.89 (dd,  $J$  = 14.9, 8.6 Hz, 1H), 1.62 (dt,  $J$  = 14.7, 7.5 Hz, 2H), 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.05 (d), 144.92 (s), 133.92 (s), 129.87 (d), 128.56 (d), 126.06 (d), 115.99 (t), 69.97 (t), 53.57 (t), 34.57 (d), 30.63 (t), 21.81 (q), 19.76 (q). **IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ) 3068, 2962, 2934, 2875, 1644, 1164.

**Exact Mass** calculated for  $C_{17}H_{27}O_2N_3S$ : 338.1897  $[M+H]^+$ , found: 338.1909  $[M+H]^+$

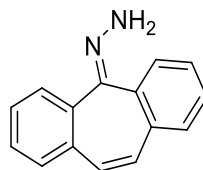
**(E)-N-(Cyclohexylmethyl)-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazonamide (2.63b)**



Trifluoromethanesulfonic anhydride (180  $\mu$ L, 1.06 mmol) was added to a solution of formamide **1.60b** (203 mg, 0.97 mmol) in dichloromethane (3.2 mL). The mixture was stirred for 5 min, after which a solution of *p*-toluenesulfonyl hydrazide (198 mg, 1.06 mmol) in THF was added to the reaction mixture cooled to  $-78$  °C. It was stirred for an additional 10 min. The mixture was treated with solid potassium

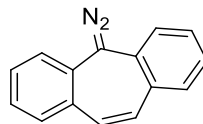
carbonate and filtered on Celite<sup>TM</sup>. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate (1 :1). A white solid (267 mg, 73%) was obtained. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.73 (dd,  $J$  = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.22 – 4.64 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.25 (br s, 2H), 3.10 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.40 (m, 8H), 1.38 – 1.03 (m, 3H), 0.99 – 0.76 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.79 (d), 144.95 (d), 136.86 (d), 133.83 (d), 129.91 (d), 128.55 (d), 50.71 (d), 30.44 (t), 26.19 (t), 25.71 (t), 21.77 (q). **IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>) 2921, 2847, 1695, 1615, 1158. **Exact Mass** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>NSi: 334.2925 [M+H]<sup>+</sup>, found: 334.2937 [M+H]<sup>+</sup>.

***5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-one hydrazone (2.70)***



La subérenone (1.15 g, 5.6 mmol), l'hydrazine monohydrate (10.52 mL, 216.9 mmol), le dichlorure d'hydrogène d'hydrazine (1.26 g, 12 mmol) et le triéthylène glycole (16.7 mL) ont été porté au reflux pendant 23 h. Le mélange a été refroidi, dilué avec de l'eau et extrait avec de l'éther diéthylique (3 fois). La phase organique a été lavée 6 fois avec de l'eau puis avec de la saumure, la phase étherée a été séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une gomme jaune (1.23 g, 100%) a été obtenue et utilisée brute. Le spectre <sup>1</sup>H RMN correspond à celui rapporté dans la littérature avec deux corrections qui sont un triplet au lieu d'un doublet à 7.59 ppm et deux doublets au lieu d'un quadruplet à 6.88 ppm.<sup>4</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.59 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.51 – 7.29 (m, 6H), 6.92 (d, 12Hz, 1H), 6.88 (d, 12Hz, 1H), 5.54 (s, 2H).

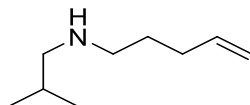
***5-Diazo-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene (2.18)***



L'oxyde de mercure (1.1 g, 5.01 mmol) a été ajouté à une solution d'hydrazone **2.71** (1 g, 4.56 mmol) dans l'éther diéthylique (30.4 mL). Trois gouttes d'hydroxyde de potassium aqueux à 40% et le mélange a été agité jusqu'à consommation complète de l'hydrazone de départ par suivi de chromatographie sur couche mince. Le mélange a été filtré et évaporé sous pression réduite le résidu a été dissous dans l'éther de pétrole. La solution a été séchée et évaporée sous pression réduite pour donner le composé diazoïque

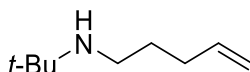
**2.18** (0.92 g, 92%) sous forme de plaque rouge. Le spectre  $^1\text{H}$  RMN correspond à la littérature avec plus de précision (90 MHz).<sup>5</sup>  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 6.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.38 (s, 2H).

***N*-Isobutylpent-4-en-1-amine (2.71)**



To a solution of *N*-isobutylamine (3.33 mL, 33.55 mmol) in thf (39,5 mL), 5-bromo-1-pentene (1 g, 6.71 mmol) was added and the mixture was heated to reflux and followed by tlc. The product is then treated with NaOH 1M, extracted 3 times with ether, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated in vacuo. The product was purified by flash chromatography (92:8 DCM/15% $\text{NH}_4\text{OH}$  MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.85 (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.6$  Hz, 1H), 5.20 – 4.84 (m, 2H), 2.62 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.43 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 1.76 (h,  $J = 13.4, 6.7$  Hz, 1H), 1.61 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.02 (bs, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.58 (d), 114.54 (t), 58.16 (t), 49.61 (t), 31.65 (t), 29.34 (t), 28.31 (d), 20.70 (q). IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3077, 2952, 2929, 2870, 2806. **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ : 142.1590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found: 142.1590  $[\text{M}+\text{H}]^+$

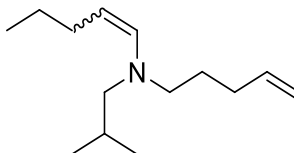
***N*-*t*-Butylpent-4-en-1-amine (2.85)**



A mixture of *t*-butylamine (1.05 mL, 9.96 mmol), 1-iodopentene (1.5 g, 7.66 mmol), and glycerol (0.28 mL, 3.83 mmol) was refluxed for 4 h. Aqueous 8 M potassium hydroxide (1 mL, 8 mmol) was added, and the organic layer was separated and dried over anhydrous magnesium sulfate. *t*-Butylamine was removed by reduced pressure to give the crude compound **2.86** (0,89 g, 82%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.82 (ddtd,  $J = 17.0, 10.3, 6.6, 1.3$  Hz, 1H), 5.18 – 4.81 (m, 2H), 2.55 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.27 – 1.99 (m, 1H), 1.55 (p,  $J = 7.8, 7.3$  Hz, 2H), 1.09 (d,  $J = 1.1$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138.56 (d), 114.76 (t), 50.71 (s), 42.07 (t), 31.81 (t), 30.02 (t), 28.98 (q). IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3076, 2963, 2934, 2858. **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ : 142.1590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found: 142.1591  $[\text{M}+\text{H}]^+$

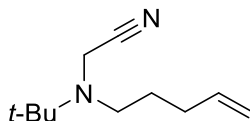


***N*-Isobutyl-*N*-(pent-4-enyl)pent-1-en-1-amine (2.68)**



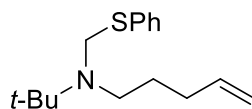
Molecular sieves (4 Å, 2.2 g) were added to a solution of valeraldehyde (162.9 mg, 1.89 mmol) in DCM (8.6 mL) at 20 °C. The solution was cooled to 0 °C, then the secondary amine **2.72** (218.8 mg, 1.72 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at 0°C, then heated in sealed tube at 110 °C 1 h. The reaction was followed by NMR and the product was used without further purification (unstable). There is a mixture of aldehyde, enamine and amine. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) δ 6.02 – 5.61 (m, 2H), 5.18 – 4.83 (m, 2H), 4.03 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.99 – 2.78 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.57 – 2.33 (m, 1H), 2.17 – 1.80 (m, 5H), 1.72 – 1.47 (m, 23H), 1.45 – 1.00 (m, 18H), 0.96 – 0.68 (m, 39H).

***N*-*t*-Butyl-*N*-(4-penten-1-yl)amine (2.81)**



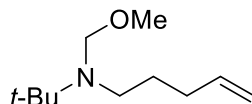
*N*-*t*-Butyl-*N*-(4-penten-1-yl)amine **2.86** (503 mg, 3.57 mmol) was dissolved in acetonitrile (100 mL) and bromoacetonitrile (451 mg, 3.76 mmol), potassium carbonate (1.01 g, 7.32 mmol) and sodium iodide (560 mg, 3.73 mmol) were successively added with stirring at rt. The mixture was stirred at the same temperature overnight. The reaction mixture was diluted with saturated aqueous potassium carbonate solution, extracted with ethyl acetate, the extracts were washed with saturated brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the solution was concentrated under reduced pressure. The obtained oil was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate-hexane 10/90) to give compound **2.84** (560 mg, 87%) as a pale-yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.10 – 4.93 (dd, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (q, *J* = 7.0, 3.0 Hz, 2H), 1.62 – 1.44 (qt, 2H), 1.16 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138.31 (d), 118.38 (s), 114.94 (t), 55.22 (s), 46.64 (t), 36.06 (t), 31.11 (t), 27.82 (t), 27.17 (q). IR (ν, cm<sup>-1</sup>) 2975, 2938, 2868, 2833, 1927, 1364. IR (ν, cm<sup>-1</sup>) 2975, 2938, 2868, 2833, 1927, 1640, 1364. Exact Mass calculated for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>: 181.1699 [M+H]<sup>+</sup>, found: 181.1705 [M+H]<sup>+</sup>

***N-t-Butyl-N-phenylthiomethyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.82)***



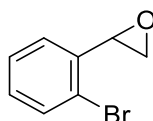
The secondary amine **2.86** (500 mg, 3.54 mmol) was added dropwise to an equimolar quantity of the thiophenol (390 mg, 3.54 mmol), maintaining the temperature below 20°C. To this mixture was added an equimolar quantity of formalin (37% formaldehyde, 287 mg, 3.54 mmol), the temperature was raised to 80°C over a 1 h period, and then maintained at 80 °C for 2 h. The oil was extracted with ether, the ether solutions dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The product was used as crude mixture. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.14 (m, 5H), 5.77 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.06 – 4.88 (dd, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.49 (qt, 2H), 1.17 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 139.19 (s), 138.88 (d), 132.55 (d), 129.14 (d), 128.34 (d), 126.38 (d), 114.73 (t), 61.72 (t), 54.97 (s), 50.46 (t), 45.18 (t), 31.54 (t), 28.29 (q). **IR** (ν, cm<sup>-1</sup>) 3071, 2971, 2930, 2866, 1466, 1023

***N-t-Butyl-N-methoxymethyl-N-(4-penten-1-yl)amine (2.83)***



To a reaction vessel was successively added the secondary amine **2.86** (513 mg, 3.63 mmol), methanol (0.19 mL, 4.72 mmol), paraformaldehyde (110 mg, 3.63 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 g, 7.27 mmol) and Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.03 g, 7.27 mmol) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The resulting mixture was filtered, the filtrate was purified by a bulb-to-bulb distillation under partially reduced pressure (water aspirtation) to give the corresponding N,O-acetal **2.84** (219 mg, 33%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.82 (dtd, *J* = 16.8, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 5.10 – 4.86 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (qt, 2H), 1.13 (s, 9H).

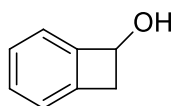
***N 1-Bromophen-2-yloxirane (3.30)***



Trimethylsulfonium iodide (166 mg, 0.81 mmol) was charged into a flask. A 50% NaOH/H<sub>2</sub>O solution (1.77 ml, 44.3 mmol) was added via syringe and the resulting suspension was allowed to stir for 10 min.

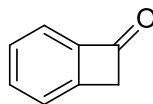
(bis(3,5-trifluoromethyl)phenyl)urea (0.037 mmol) was then added and the flask was fitted with a cap and placed under an atmosphere of argon (balloon). Dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.175 mL) and freshly distilled aldehyde **3.29** (0.74 mmol) were then added sequentially via syringe and the reaction stirred at ambient temperature for 16h. When the reaction was complete (analysis by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy) the mixture was diluted with water (20 mL) and transferred to a separating funnel. As the molarity of the organic phase of the subsequent reaction is 0.095 M the work up was done so that the final organic phase volume was 39 mL. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 8 mL), leaving 4 cm<sup>3</sup> for washings. The combined organic extracts were then washed with water (2 x 30 mL) and brine (1 x 30 mL). The organic phase was then dried (MgSO<sub>4</sub>) and the solution filtered then concentrated and purified by flash chromatography eluting with (98/02 hexane/ethyl acetate) to give 4.71 g (88%) of epoxide **3.30**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 5.7, 4.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.32 (s), 132.44 (d), 129.38 (d), 127.78 (d), 126.15 (d), 122.75 (s), 52.39 (d), 50.90 (t). The spectra were identical with the ones reported in the literature.<sup>6</sup>

### ***1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-ol (3.31)***



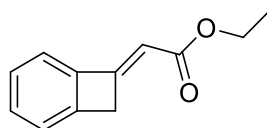
*o*-Bromostyrene oxide (911 mg, 4.58 mmol) and MgBr<sub>2</sub> ((3.67 mL, 2.5 M in ether, 9.17 mmol) freshly prepared by mixing magnesium (560 mg, 23.1 mmol) in ether (9 mL) and adding dropwise 1,2-dibromoethane (2 mL, 23.1 mmol) and stirred overnight) were dissolved in 45.8 mL of dry THF. The solution was stirred and cooled to -78 °C for an hour, during which time the MgBr<sub>2</sub> precipitated. The reaction mixture was then treated with *n*-BuLi (2.13 mL, 2.36 M in hexane, 5.04 mmol), kept at -78 °C for 30 min, and then allowed to warm to room temperature. Then saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and Et<sub>2</sub>O was added, and the organic layer was washed with water, brine and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (15:85 ethyl acetate-hexane) afforded 360 mg (65%) of benzocyclobutanol **3.31** as clear oil. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 5.30 (dd, *J* = 4.5, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 14.4, 4.6, 0.8 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 14.4, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 129.50 (s), 127.21(s), 123.59 (d), 122.20 (d), 71.14 (d), 42.71 (t). The spectra were identical with the ones reported in the literature.<sup>6</sup>

***Benzocyclobuten-1(2H)-one (3.32)***



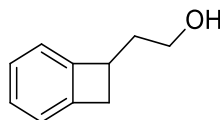
IBX (1.44 g, 5.19 mmol) is dissolved in DMSO (5.2 mL) for 20 min until dissolution of the IBX. The compound **3.31** (103.3 mg, 0.86 mmol) is then added as a solid to the solution. After 1 h 20. The reaction mixture was diluted with water (4 x 5 mL), filtrated to remove the white precipitate, extracted with ether (3 x 5 mL), washed with water (3 x 5 mL), brine (5 mL) and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under vacuo to provide 72 mg (71%) of compound **3.32**. The <sup>1</sup>H NMR spectrum is identical to the one reported in the literature).<sup>7</sup> <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 3.99 (s, 2H).

***(E)- + (Z)-Ethyl 2-(benzocyclobuten-1(2H)-ylidene)acetate (3.33)***



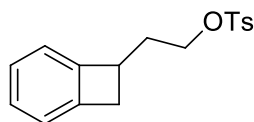
Ethyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetate (0.22 mL, 1.12 mmol) was added to a solution of NaH (60% oil, 55.7 mg, 1.39 mmol) in THF (1.12 mL) at –78 °C under Ar. The mixture was stirred for 15 min, and a solution of **3.32** (110.5 mg, 0.94 mmol) in THF (0.56 mL) was added. After the mixture was stirred for 30 min, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added to the reaction. The mixture was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), washed (brine), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc/hexane, 10:90) to give a colorless oil of **3.33** (141.9 mg, 81%) as a mixture of *cis-trans* 1 : 1.4 <sup>1</sup>H NMR major isomer (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.02 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.32 (t, J = 6 Hz, 3H). minor isomer <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.38 (t, J = 6 Hz, 3H). The <sup>1</sup>H NMR is identical to on reported in the literature.<sup>8</sup>

**2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethanol (3.34)**



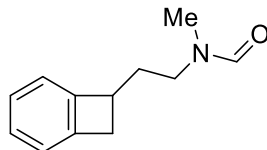
To a suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (18.8 mg, 85.2 mmol) in dry THF (1.26 mL) was added, at 0 °C, the molecule **3.33** (85.2 mg, 0.45 mmol) in dry THF (1 mL). The mixture was refluxed for 20 h, and after cooling unreacted  $\text{LiAlH}_4$  was quenched by careful addition of 10% NaOH solution. The solution was filtered and washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and EtOAc. The filtrate was extracted with EtOAc three times, the combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , were concentrated to give a colorless oil (36.1 mg, 54 %).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 4.03 – 3.49 (m, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.38 (dd,  $J$  = 14.0, 5.3 Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 14.1, 2.5 Hz, 1H), 2.00 (dt,  $J$  = 7.6, 6.6 Hz, 2H), 1.50 (bs, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.23 (s), 143.86 (s), 127.38 (d), 126.85 (d), 123.19 (d), 122.14 (d), 62.07 (t), 40.32 (d), 37.39 (t), 36.25 (t). **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 3064, 3019, 2919, 2832, 1714, 1456.

**2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (3.35)**



Triethylamine (112.37  $\mu\text{L}$ , 0.81 mmol) was added to a solution of tosyl chloride (128 mg, 0.67 mmol) in DCM (0.26 mL) at 0 °C. A solution of alcohol **3.35** (99 mg, 0.67 mmol) in DCM (1 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred at rt for 24 h. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  was added to the reaction mixture and was extracted with DCM 3 times, then washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under vacuo. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ EtOAc 90/10) to yield a colorless oil (148 mg, 74 %).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (td,  $J$  = 6.3, 2.2 Hz, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J$  = 14.2, 2.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (ddd,  $J$  = 11.0, 7.3, 5.2 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 147.89 (s), 144.81 (s), 143.39 (d), 133.08 (s), 129.91 (d), 127.98 (d), 127.54 (d), 126.85 (d), 123.11 (d), 122.08 (d), 69.41 (t), 39.64 (d), 35.94 (d), 33.38 (t), 21.68 (q). **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2006, 1355, 1173. **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$ : 325.0869, found: 325.0872

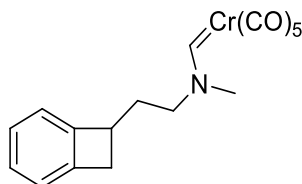
***N*-Methyl-*N*-2-(benzocyclobutanyl)ethan-1-ylformamide (3.36)**



A solution of *N*-methylformamide (164  $\mu$ L, 2.81 mmol) in dry DMF (0.5 mL) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 28 mg, 0.70 mmol) in dry DMF (0.5 mL). The heterogeneous mixture was stirred for 1 h at rt. A solution of tosylate **3.35** (200 mg, 0.70 mmol) in dry DMF (1 mL) was then added. The solution was stirred at rt overnight after which time water was added. The phases were separated, the aqueous phase was extracted twice with ether, the combined organic fractions were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography eluting with 50/50 hexanes/ethyl acetate) to give 38.3 mg (58%) of formamide **3.36** as a mixture of 2 rotamers.  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29 – 7.12 (m, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 3.43 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.47 – 3.26 (m, 6H (other rotamer and cyclobutene  $\text{CH}_2$ s)), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (m, 2H, 2 rotamers), 2.00 (m, 4H, 2 rotamers).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.71 (d), 162.65 (d), 148.75, (s), 148.16 (s), 143.72 (s), 143.71 (s), 127.76 (d), 127.52 (d), 127.11 (d), 126.95 (d), 123.38 (d), 123.21 (d), 122.18 (d), 121.95 (d), 48.70 (t), 43.18 (t), 40.96 (d), 40.59 (d), 36.21 (t), 36.02 (t), 31.43 (d), 32.85 (t), 31.43 (q), 31.09 (t), 29.82 (q). **IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2952, 2921, 1928, 1671, 1457, 1395. **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NONa}$ : 212.1046, found: 212.1050

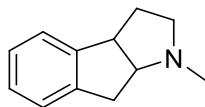
***(E)*-Pentacarbonyl[(*N*-(2-(1,2-dihydrocyclobutabenzene-1-yl)ethyl)-*N*-methyl)amino)methylene]chromium(0) (3.22)**



Naphtalene (1.21 g, 9.44 mmol) was added to small pieces of sodium (830 mg, 36.1 mmol) in a round-bottomed flask. Anhydrous THF (72 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The dark green solution was added over 1.5 h, using a syringe pump, to a solution of purified (see general consideration above)  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  (1.04 g, 4.72 mmol) in THF (217 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The  $\text{CO}_2$ /acetone cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at rt for 18 h. A small quantity of the dark orange

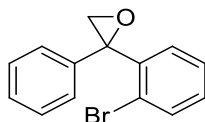
solution (43 mL, 3.28 mmol) was cooled back to -78 °C and a solution of the formamide **3.36** (252.4 mg, 1.33 mmol) in THF (6 mL) was added over 3 min. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min. The CO<sub>2</sub>/acetone cooling bath was removed, and the reaction mixture was warmed up to 0 °C and maintained at that temperature while stirring for 1 h. The reaction mixture was cooled down again to -78 °C and TMSCl (0.51 mL, 4 mmol) was rapidly added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for an additional 30 min., neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (6.2 g) was added, and the reaction mixture was warmed up to rt. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was charged on top of a silica gel column for chromatographic purification the formamide was converted into the corresponding carbene **1.61** (405.2 mg, 83%) to mixture of isomer 1 : 4 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 10.99 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 4.18 (ddd, J = 11.1, 5.6, 3.3 Hz, 2H), 3.80 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.53 – 3.36 (m, 4H), 2.92 (dd, J = 14.1, 2.5 Hz, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.15 (qd, J = 7.1, 4.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 264.11 (d), 224.01 (s), 217.66 (s), 147.36 (s), 143.29 (s), 128.04 (d), 127.90 (d), 127.26 (d), 127.17 (d), 123.51 (s), 123.41 (s), 122.10 (s), 121.88 (s), 67.62 (t), 58.42 (t), 52.50 (q), 44.78 (q), 40.65 (d), 40.14 (d), 36.13 (t), 35.87 (t), 32.80 (t). IR (ν, cm<sup>-1</sup>) 2927, 2055, 1970, 1900, 1536

***1-Methyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydroindeno[2,1-b]pyrrole (3.24)***



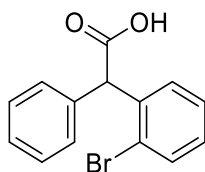
A solution of aminochromium carbene **3.22** in toluene (0.01 M solution, 100 mg) was degassed by bubbling argon while stirring for 10 min and by three cycles of freeze-pump-thaw. The yellow reaction mixture was then heated overnight. The mixture was filtered through a celite pad, then evaporated under vacuo. The residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH : 92/8/1) to yield a brown oil (10 mg, 21%) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.23 – 7.01 (m, 4H), 3.61 – 3.45 (m, 1H), 3.35 (dd, J = 14.0, 5.3 Hz, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.09 – 1.89 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.74 (s), 143.61 (s), 127.35 (d), 126.75 (d), 123.10 (d), 121.95 (d), 50.07 (t), 41.11 (d), 36.07 (t), 35.57 (q), 33.40 (t). IR (ν, cm<sup>-1</sup>) 2920, 2847, 1457, 1428.

**2-(2-Bromophenyl)-2-phenyloxirane (3.51)**



Trimethyl sulfonium iodide (165.8 mg, 0.81 mmol) is added to a slurry of NaH (60% in mineral oil, 32.5 mg, 0.81 mmol) in dry DMSO (1.18 mL) and THF (0.82 mL) and allowed to stir for 30 min at room temperature. The reaction mixture is brought to 0 °C and 2-bromobenzophenone (73  $\mu$ L) is added as a solution in dry THF (1 mL). The reaction mixture is maintained at 0 °C for 2 h and allowed to stir at room temperature. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture is quenched with a saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (5 mL), and the aqueous phase is extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). The combined organic layers are washed successively with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  and brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The organic phase was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel using *n*-pentane: EtOAc:  $\text{Et}_3\text{N}$  (96:3:1) as eluent to afford the product **3.51** (94.6 mg, 86%).  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.58 (ddd,  $J$  = 12.1, 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.38 (td,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (ddd,  $J$  = 7.2, 3.5, 1.8 Hz, 4H), 3.39 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 3.34 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.29 (s), 138.60 (s), 132.78 (d), 131.01 (d), 129.90 (d), 128.45 (d), 128.09 (d), 127.69 (d), 126.53 (d), 123.86 (s), 61.83 (s), 58.09 (t). **IR** (v,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3087, 3057, 3030, 2922, 2853. **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrONa}$ : 296.9885, found: 296.9888

**Phenyl-(2-bromophen-1-yl)acetic acid (3.59)**

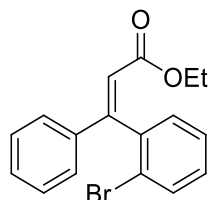


The crude aldehyde **3.54** (593 mg, 2.16 mmol) was dissolved in DMF (21 mL). Oxone (664 mg, 2.17 mmol) was added in one portion and stirred at rt for 3 h. The reaction was monitored by TLC and GC analysis. Then, 1N HCl was used to dissolve the salts and EtOAc was added to extract the products. The organic extracts were washed with 1N HCl (3x) and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent was removed under reduced pressure to obtain the crude product. Purification by silica gel column chromatography (DCM/MeOH 95/5) gave 275 mg (44%) of acid **3.59**.  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 7H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.32 (bs, 1H).  **$^{13}\text{C}$  NMR**



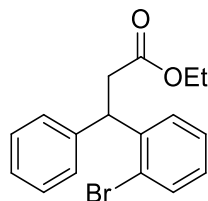
(101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 175.21 (s), 137.75 (s), 133.20 (d), 130.41 (d), 129.23 (d), 129.12 (d), 128.99 (d), 127.91 (d), 127.77 (d), 125.26 (s), 56.00 (d). **IR** (v, cm<sup>-1</sup>) 3029, 2633, 1708. **Exact Mass** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>Na: 312.9835, found: 312.9839

***Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylacrylate (3.73)***



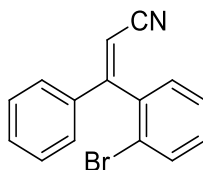
To an ice-cold solution of EtONa in EtOH (1,3 M, 13 mL prepared by reacting sodium with anhydrous ethanol) was added triethylphosphonoacetate (1.67 mL, 8.43 mmol) and stirred for 10 min. Then 2-bromobenzophenone (2 g, 7.66 mmol) was added and the mixture is warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was refluxed and followed by tlc (pentane/EtOAc 95/5). The mixture was concentrated, treated with water, extracted 3 times with DCM, washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuo. The crude mixture was purified by flash chromatography (Pentane/ EtOAc : 96/4) to yield a white solid (1.35 g, 54%) **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.74 – 7.55 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 7H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 165.52 (s), 154.69 (s), 140.27 (s), 138.52 (s), 132.73 (d), 130.19 (d), 129.76 (d), 129.29 (d), 128.75 (d), 127.65 (d), 127.18 (d), 122.61 (s), 118.80 (d), 60.30 (t), 14.12 (q). **IR** (v, cm<sup>-1</sup>) 3054, 2977, 2932, 2898, 1720, 1703, 1619, 1156, 1140. **Exact Mass** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>Na: 353.0148, found: 353.0154

***Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylpropanoate (3.74)***



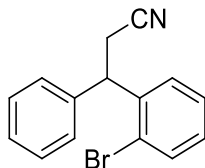
A suspension of the ester **3.73** (1 g, 3.01 mmol) and platinum dioxide (70 mg, 0.29 mmol) in MeOH (93 mL) and 2 M aqueous hydrochloric acid (0.22 mL) was degassed and filled with hydrogen with a balloon. After stirring at room temperature for 5 h, the reaction mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (Hexane/ether: 90/10) to give the compound **3.74** (770 mg, 76%) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.55 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 6H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 171.39 (s), 142.47 (s), 142.08 (s), 133.38 (d), 128.63 (d), 128.62 (d), 128.20 (d), 128.08 (d), 127.79 (d), 127.70 (d), 126.77 (d), 126.62 (d), 125.07 (s), 60.63 (t), 45.74 (d), 40.56 (t), 14.15 (q). **IR** (v, cm<sup>-1</sup>) 3060, 3028, 2979, 2929, 1729. **Exact Mass** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>2</sub>Na: 355.0304, found: 355.0309

***3-(2-bromophenyl)-3-phenylacrylonitrile (3.75)***



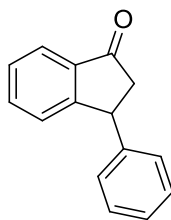
To an ice-cold solution of EtONa in EtOH (1.3 M, 3.27 mL prepared by reacting sodium with anhydrous ethanol) was added cyanomethyl phosphonate (0.69 mL, 4.25 mmol) and stirred for 10 min. Then 2-bromobenzophenone **3.50** (1 g, 3.86 mmol) was added and the mixture is warmed to rt and stirred for 1 hour. The mixture was refluxed and followed by tlc (pentane/EtOAc 95/5). The mixture was concentrated, treated with water, extracted 3 times with DCM, washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuo. The crude mixture was purified by flash chromatography (P.E./ EtOAc : 98/2) to yield the product **3.75** (0.87 g, 79%) **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 5.56 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 162.01 (s), 140.77 (s), 136.40 (s), 133.75 (d), 131.09 (d), 130.77 (d), 130.50 (d), 129.08 (d), 129.00 (d), 128.75 (d), 127.63 (d), 122.64 (s), 117.38 (s), 98.40 (d). **IR** (v, cm<sup>-1</sup>) 3026, 2926, 2857, 2211, 1563. **Exact Mass** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrNNa: 305.9888, found: 305.9877.

**3-(2-bromophenyl)-3-phenylpropanenitrile (3.76)**



Magnesium turnings (540 mg, 22.23 mmol) in 5.3 mL of methanol were activated with a few crystals of iodine (270 mg, 1.06 mmol) at 25 °C until H<sub>2</sub> was rapidly evolved. The mixture was cooled to 0°C, and a solution of isomeric  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitrile **3.75** (477 mg, 1.68 mmol) in 8 mL of THF was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at -36 °C and crystals of iodine were added 5 more times, then it was poured into 10% HCl solution. Extraction with ether followed by the usual workup and purified by flash chromatography (pentane/EtOAc : 95/5) to yield the compound **3.76** (335 mg, 70%) **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.60 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.10 (m, 2H), 4.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.15 – 2.98 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 140.39 (s), 139.85 (s), 133.62 (d), 129.12 (d), 129.00 (d), 128.70 (d), 128.06 (d), 127.96 (d), 127.65 (d), 124.83 (s), 118.14 (s), 45.82 (d), 23.41 (t). **IR** (v, cm<sup>-1</sup>) 2006, 1495, 1469, 1452, 1439, 1425, 1026. **Exact Mass** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNNa: 308.0045, found: 308.0043

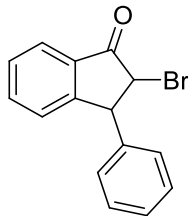
**3-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (3.86)**



The phenylpropionic acid (110.4 mg, 0.49 mmol) and cyanuric chloride (154.2 mg, 0.84 mmol) dissolved in 4 mL of DCM. This mixture was treated with pyridine (39.5  $\mu$ L) added dropwise, and then agitated until acid chloride is formed. The mixture was evaporated to dryness to get rid of DCM, then dry benzene (160  $\mu$ L) was added to solubilize the acid chloride, this solution was slowly added to anhydrous aluminum chloride in nitrobenzene (1.5 mL, 1.5 mmol). The resulting mixture was refluxed for 1.5 h, cooled and poured onto ice and concentrated HCl. The benzene layer was separated, the aqueous layer was extracted with benzene, and the combined organic layers were washed with water and dried over MgSO<sub>4</sub>. The residue was purified by flash column chromatography by using a mixture of hexane:ethyl acetate (2:1) as

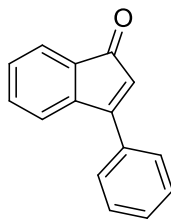
solvent to yield a white solide (65.1 mg, 64 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 0H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 4.58 (dd,  $J$  = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J$  = 19.2, 8.1 Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J$  = 19.2, 3.9 Hz, 1H). The <sup>1</sup>H NMR spectrum is identical to the one reported in the literature.<sup>9</sup>

***2-bromo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (3.87)***



A solution of bromine (82.3 mg, 0.32 mmol) in chloroform (0.7 mL) was added dropwise to a solution of 3-phenyl-1-indanone **3.86** (107.3 mg, 0.52 mmol) in dry ether (1.4 mL). The temperature was maintained at 18-20 °C during the addition (under water bath) and followed by tlc. The reaction mixture was washed with water to neutrality and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated under vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc : 95/5) yielded to 2-bromo-3-phenyl-1-indanone **3.87** (111 mg., 75%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.91 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (td,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 4.71 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H). The NMR was identical to the one reported in the literature.<sup>10</sup>

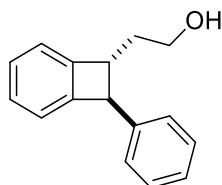
***3-phenyl-1H-inden-1-one (3.88)***



$\alpha$ -Bromo ketone **3.87** (105.7 mg, 0.37 mmol) was added to a stirred solution of MeONa [prepared from 16.9 mg of Na in 0.74 mL of MeOH, 0.74 mmol] and the mixture was stirred with refluxing for 2 h at 80°C. The resulting solution was concentrated in vacuo, H<sub>2</sub>O (15 mL) added and the mixture was extracted with DCM (20 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated in vacuo to give as a crude product **3.88** (83.3 mg, 95%) not a pure compound but the crude compound decomposes on silica gel. **<sup>1</sup>H NMR** (300

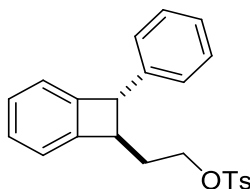
MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J$  = 4.3, 2.2 Hz, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 6H), 7.15 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H). Other products are present, but the data match for compound **3.88**.<sup>11</sup>

**(±)-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ol (3.107)**



To a solution of benzocyclobutene **3.102** (53 mg, 0.363 mmol) in benzene (1.09 mL) was added titanium tetrachloride (137 mg, 0.725 mmol) at rt. The mixture was stirred at that temperature for 18h and monitored by tlc. The reaction was quenched by the addition of MeOH (0.5 mL). Extractive work-up (ethyl acetate) and washing of the organic phases with brine, drying on anhydrous MgSO<sub>4</sub>, followed by purification by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc, 80/20) yielded the product **3.107** (63 mg, 78%) as colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.23 (m, 9H), 4.31 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.89 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (td,  $J$  = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 2.17 (ddt,  $J$  = 16.3, 13.7, 7.1 Hz, 2H), 1.61 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.62 (s), 145.63 (s), 142.32 (s), 128.63 (d), 127.81 (d), 127.80 (d), 127.07 (d), 126.65 (d), 123.24 (d), 122.82 (d), 61.95(t), 54.61 (d), 51.37 (d), 36.99 (t). IR (n, cm<sup>-1</sup>) 3333, 3060, 3025, 2925, 1452. **Exact Mass** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ONa : 247.1093, found: 247.1098.

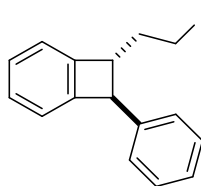
**(±)-2-((1R,2S)-2-phenyl-1,2-dihydrocyclobutabenzen-1-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate (3.109)**



Triethylamine (189  $\mu$ L) was added to a solution of tosyl chloride (215.6 mg, 1.13 mmol) in DCM (1 mL) at 0 °C. A solution of alcohol **3.107** (253 mg, 1.13 mmol) in DCM (1 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred at rt for 24 h. Saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> was added to the reaction mixture and was extracted with DCM 3 times, then washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under vacuo. The residue was purified by flash chromatography (hexane/ EtOAc : 95/5) to yield compound **3.109** as a colorless oil (290.1 mg, 68 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 6H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 7.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 4.50 – 3.92 (m, 3H), 3.38 – 3.25

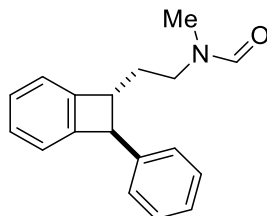
(m, 2H), 2.87 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (dt,  $J = 13.8, 7.1$  Hz, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.43 (s), 145.46 (s), 144.92 (s), 141.77 (s), 133.08 (s), 130.01 (d), 128.67 (d), 128.15 (d), 128.08 (d), 127.95 (d), 127.11 (d), 126.83 (d), 123.28 (d), 122.97 (d), 69.33 (t), 54.57 (d), 50.66 (d), 33.15 (t), 21.79 (q). IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 2356, 1359, 1245. Exact Mass calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ : 401.1182, found: 401.1186

**(±)-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)-1-iodoethane (3.118)**



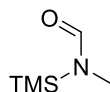
Iodine (7.32 g, 28.8 mmol) was added to a solution of triphenylphosphine (7.93 g, 30.2 mmol) and imidazole (2.43 g, 35.7 mmol) in dichloromethane (250 mL) at 0 °C. The flask was covered with aluminium foil. After 15 min, a solution of alcohol **3.107** (3.80 g, 27.5 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added and the solution was warmed to rt. After 3 h, the solution was treated with a 1.0 M aqueous solution of sodium thiosulfate. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with 2% of diethyl ether in hexanes to yield iodide **3.118** (6.46 g, 95%) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 – 7.14 (m, 10H), 4.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.55 – 3.33 (m, 3H), 2.67 – 2.34 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.47 (s), 145.49 (s), 141.8 (s), 128.69 (d), 128.13 (d), 127.97 (d), 127.10 (d), 126.81 (d), 123.39 (d), 122.81 (d), 54.77 (d), 54.27 (d), 38.31 (t), 3.30 (t). IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2907, 1493, 1453, 1231. Exact Mass calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{I}$ : 334.0213 found: 334.0220.

**(±)-N-Méthyl-N-2-(2-phénylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylformamide (3.119)**



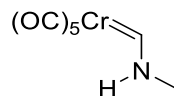
A solution of *N*-methylformamide (1.48 g, 25.06 mmol) in dry DMF (5 mL) was added to a suspension of NaH (60% in oil, 300 mg, 7.50 mmol) in dry DMF (5 mL). The heterogeneous mixture was stirred for 1 h at rt. A solution of iodide **3.118** (2.09 g, 6.25 mmol) in dry DMF (5 mL) was added. The solution was stirred at rt overnight and water was added, and the mixture was extracted 5 times with Et<sub>2</sub>O and washed 5 times with water, then dried with MgSO<sub>4</sub>, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography (50/50 hexane/ethyl acetate) to give formamide **3.119** (1.20 g, 72%) as a thick clear oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.37 – 7.14 (m, 18H), 4.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 13.4, 9.4, 6.6 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.32 (td, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.30 – 2.06 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.68 (d), 162.60 (d), 147.14 (s), 146.60 (s), 145.54 (s), 145.48 (s), 142.08 (s), 141.76 (s), 128.80 (d), 128.66 (d), 128.25 (d), 128.08 (d), 127.95 (d), 127.1 (d), 127.03 (d), 127.01 (d), 126.76 (d), 123.40 (d), 123.27 (d), 123.00 (d), 122.67 (d), 54.67 (d), 51.89 (d), 51.52 (d), 48.65 (t), 43.26 (t), 34.83 (q), 32.75 (t), 31.22 (t), 29.81 (q). IR (ν, cm<sup>-1</sup>) 3060, 3024, 2921, 2855, 1665

***N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)formamide (3.115)**



To a solution of triethylamine (45.5 mL, 0.32 mol), *N*-methylformamide **3.114** (12 g, 0.20 mol) in 91 mL of toluene heating at 80 °C, chlorotrimethylsilane (38.6 mL, 0.3 mol) was added for an hour, the mixture was further stirred and heated to 80 °C for 1 h 30. The mixture was then filtrate and distilled to yield the product **3.115** (16 g, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 2.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 0.30 (s, 9H). The <sup>1</sup>H NMR was identical with the one reported in the literature.<sup>12</sup>

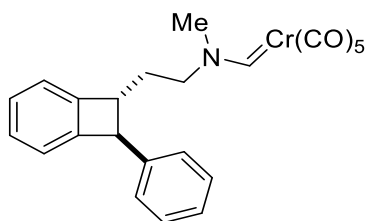
***(E)*-Pentacarbonyl[(*N*-methyl)amino)methylene]chromium(0) (3.110)**



A solution of Na<sub>2</sub>Cr(CO)<sub>5</sub> in THF (73 mL, 5.62 mmol) was generated following the same protocols as per compound **1.61** and was cooled to -78 °C. A solution of methylformamide **3.115** (300 mg, 2.29) in THF (5 mL) was added over 2 min. The reaction mixture was then stirred at -78 °C for 30 min, then taken out of the dry-ice bath to slowly warm to 0 °C and stirred at this temp for 1 h. It was then again cooled to

-78 °C, followed by addition of freshly distilled TMS-Cl (0.87 mL, 6.86 mmol). After 30 min at -78 °C neutral aluminum oxide (was added and the reaction mixture allowed to warm to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude product as an orange oil on alumina. The mixture is purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc : 100/0 to 80/20) to yield a brown solid (265 mg, 49%) as a mixture of rotamers. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.99 (dq, *J* = 21.2, 1.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 3.39 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 266.10 (d), 217.64 (s), 133.31 (s), 129.58 (d), 127.61 (d), 73.07 (q), 44.43 (q). **IR** (v, cm<sup>-1</sup>) 3347, 2056, 1842, 1546.

***(±)-Pentacarbonyl[N-methyl-N-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylamino)]chromium(0) (3.111)***

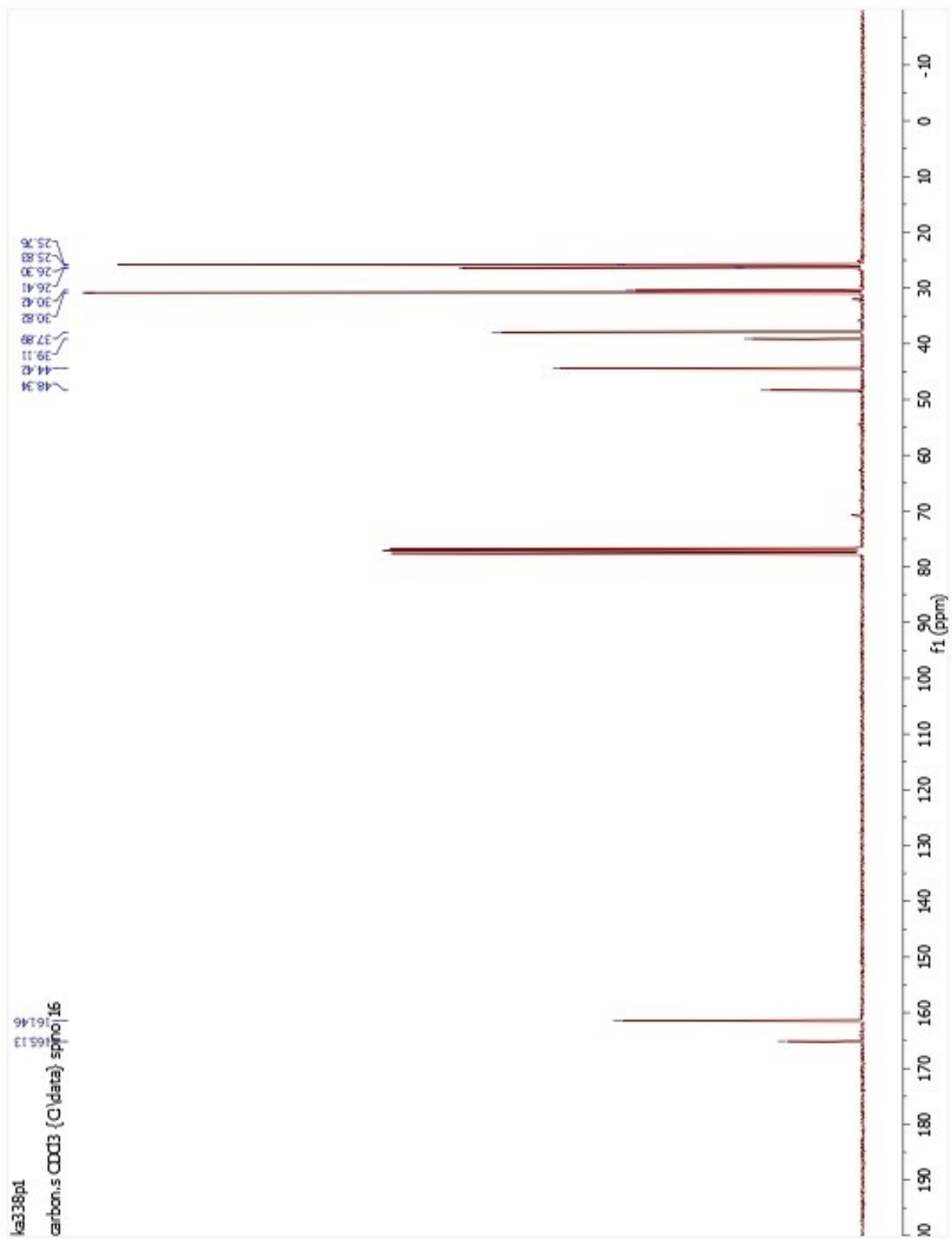


To a solution of Na<sub>2</sub>Cr(CO)<sub>5</sub> (441 mg, 1.85 mmol) in dry THF cooled to -78 °C was added dropwise 212 mg of formamide (0.80 mmol) dissolved in 5 mL of THF. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min, then warmed to 0 °C and stirred for 1 h. The mixture was cool again to -78 °C and TMS-Cl (261 mg, 2.41 mmol) was added rapidly, and the mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Then Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added, and the mixture was warmed to rt and evaporated under reduced pressure. The green solid was submitted to flash chromatography (first flash with hexanes to get rid of excess naphthalene, then 96/4 Hexane/EtOAc) to give 286 mg (81%) of aminocarbene **3.111**. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.92 (s, 1H), 7.41 – 7.14 (m, 9H), 4.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.34 – 3.20 (m, 1H), 2.32 (td, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 264.87 (d), 264.52 (d), 223.99 (s), 217.59 (s), 217.57 (s), 145.78 (s), 145.38 (s), 141.37 (s), 128.89 (d), 128.76 (d), 128.52 (d), 128.35 (d), 128.21 (d), 128.15 (d), 127.16 (d), 126.98 (d), 126.94 (d), 123.53 (d), 123.48 (d), 122.76 (d), 122.60 (d), 67.20 (t), 58.43 (t), 54.61 (d), 54.36 (d), 52.56 (q), 51.48 (d), 50.93 (d), 44.94 (q), 32.89 (t), 32.42 (t). **IR** (v, cm<sup>-1</sup>) 3063, 3025, 2927, 2903, 2054, 1887, 1530.

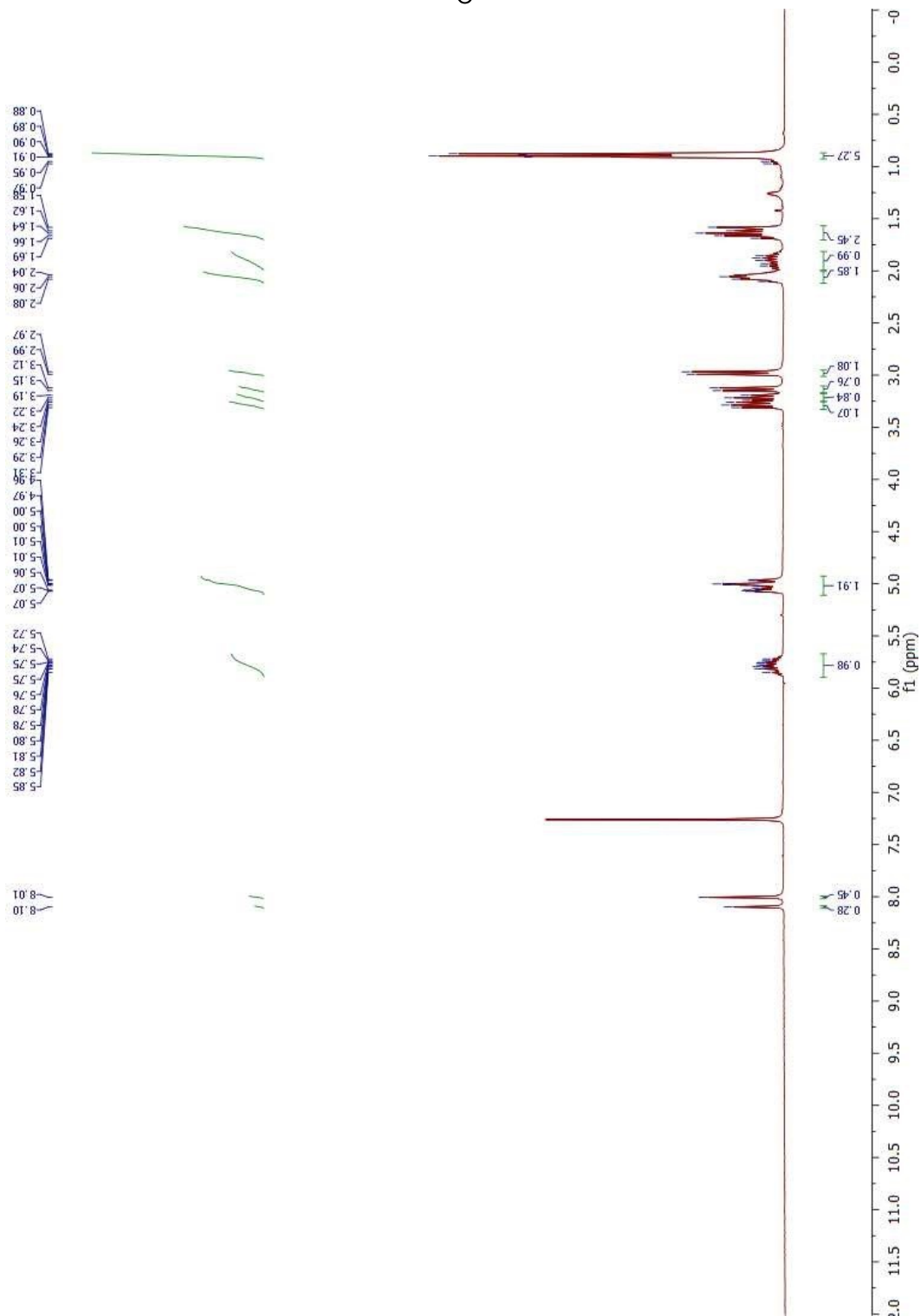
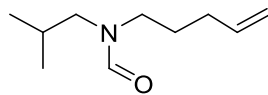


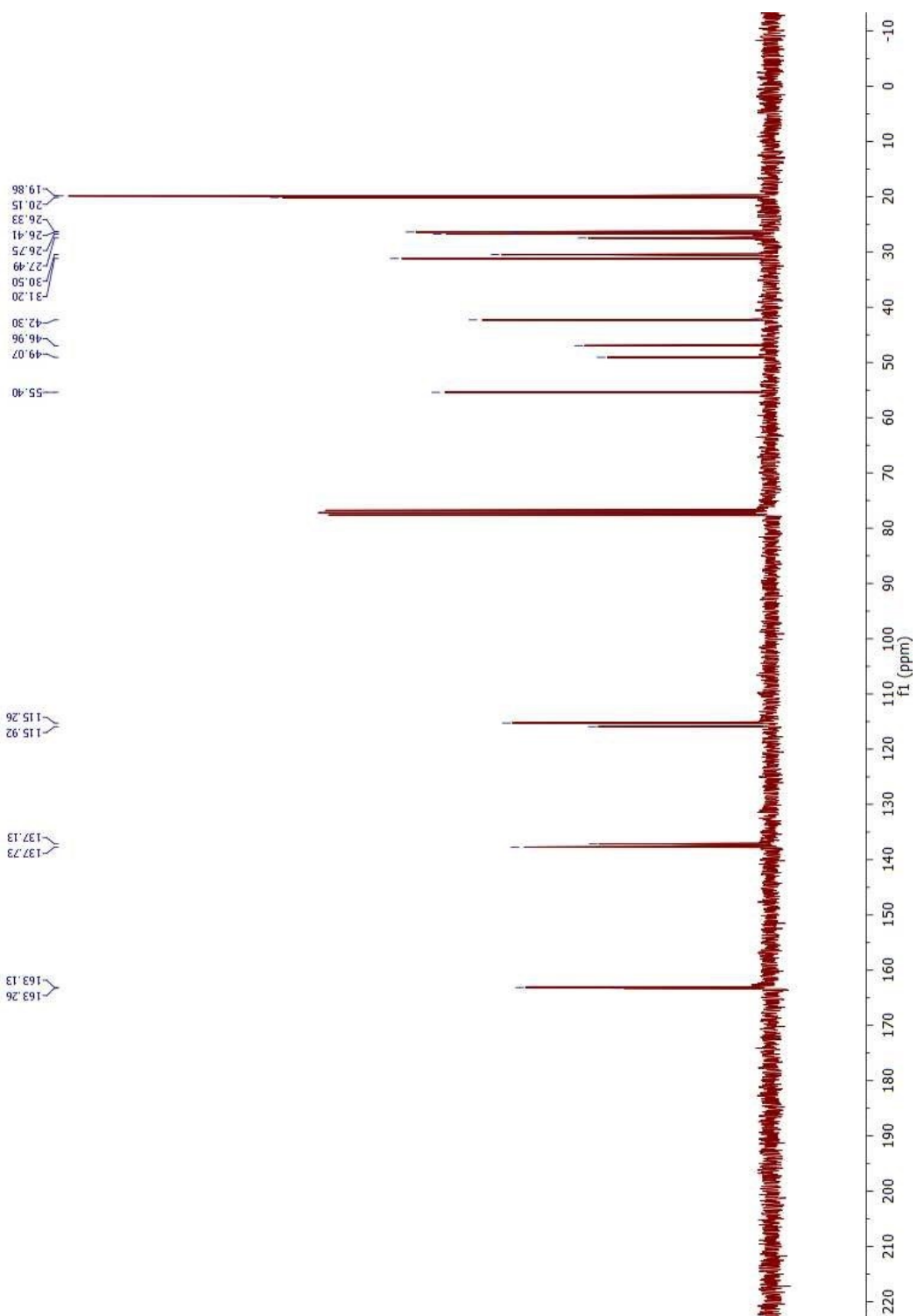
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS ET  
CARBONES



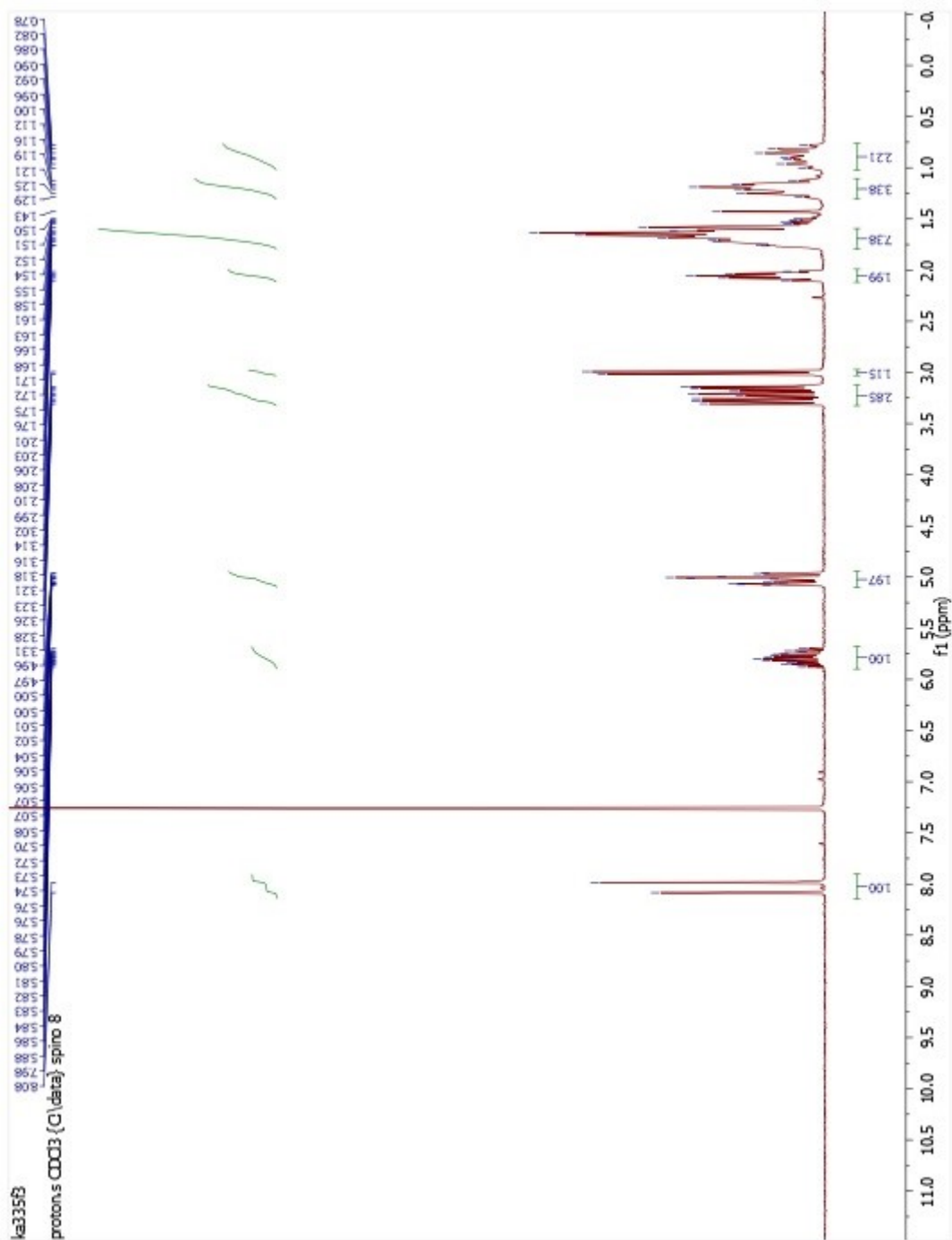
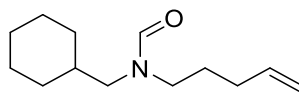


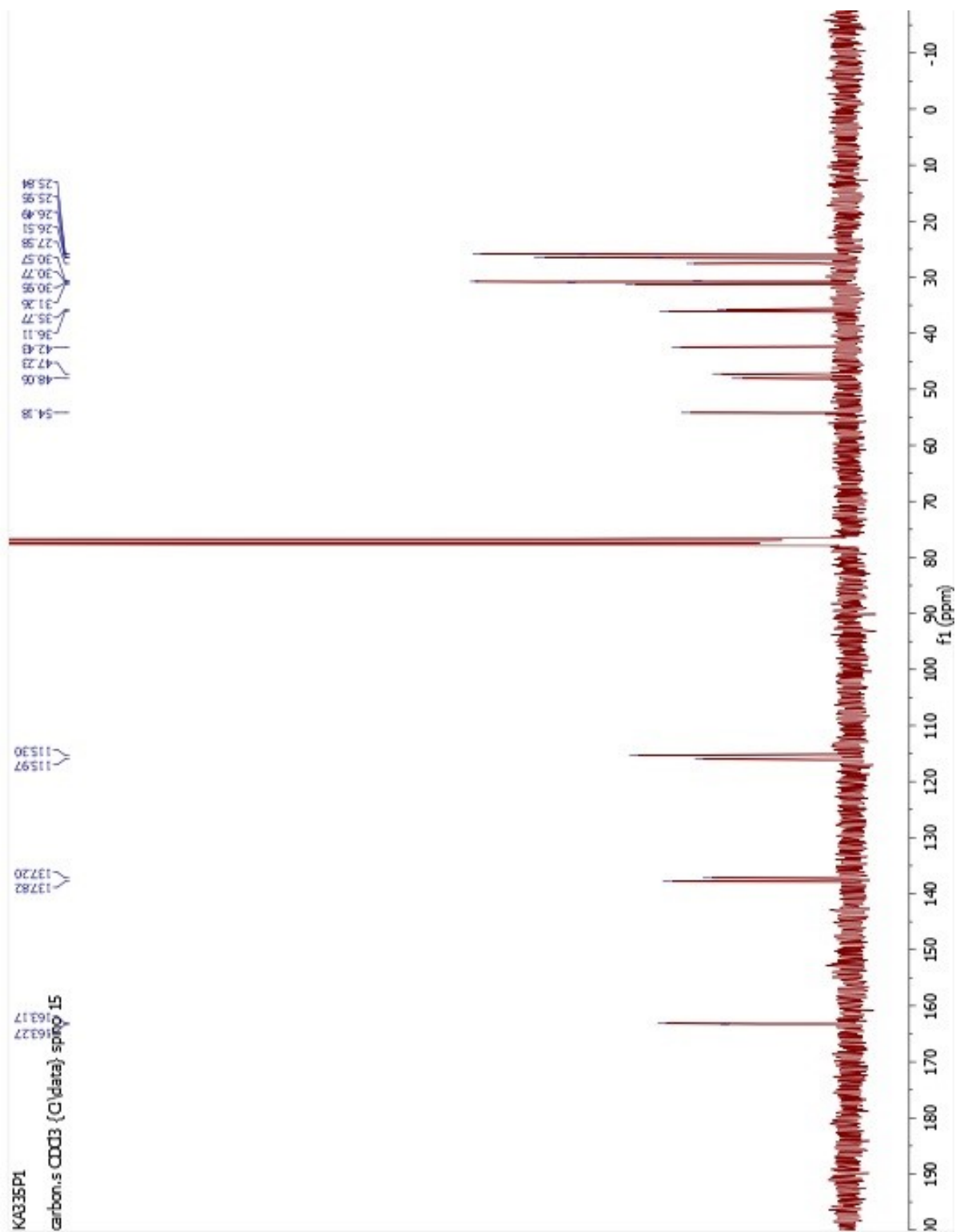
*N*-Isobutyl-*N*-(4-penten-1-yl) formamide (1.60a)



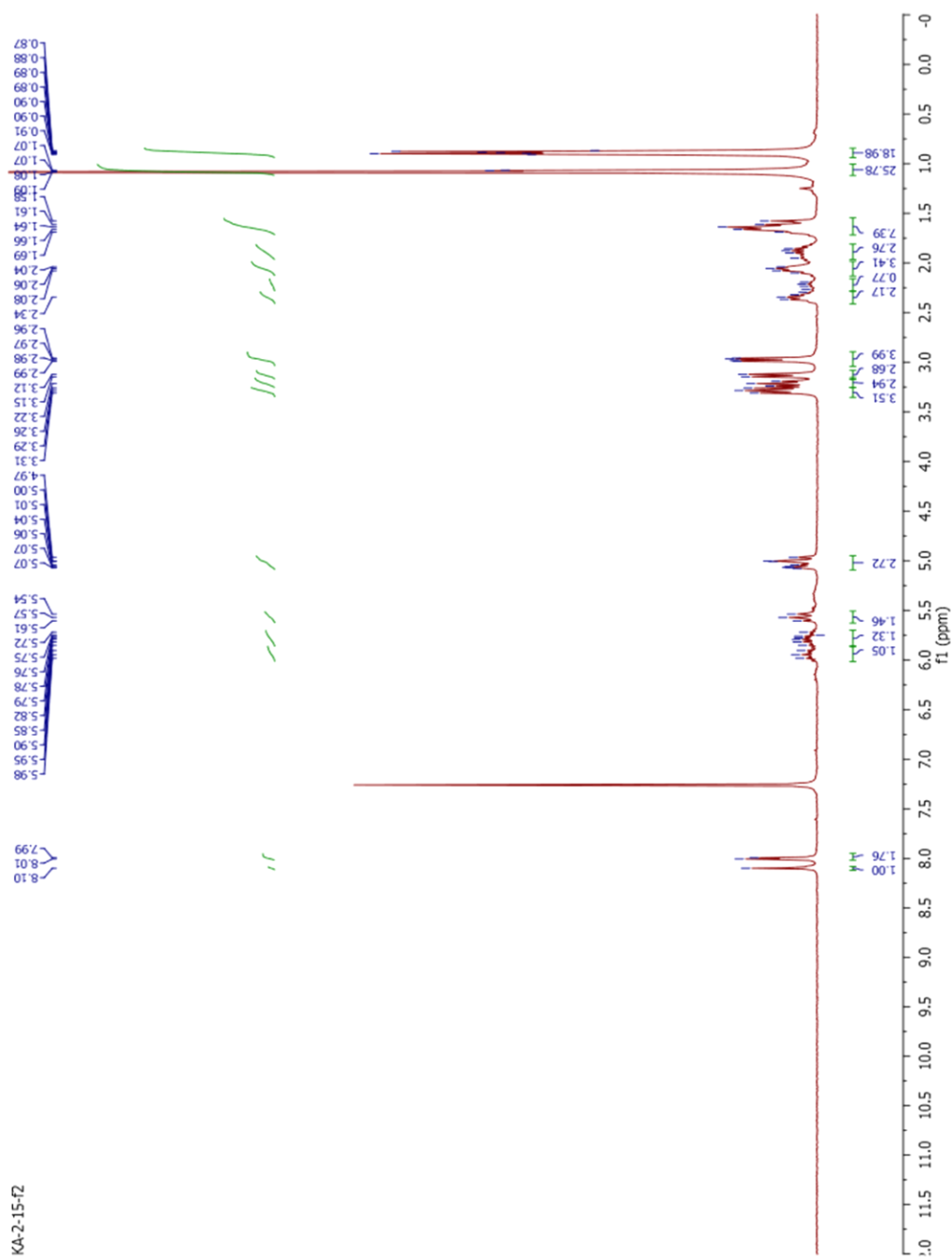
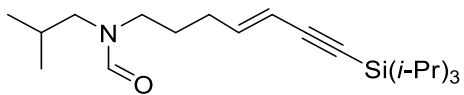


*N*-(Cyclohexylmethyl)-*N*-(pent-4-enyl)formamide (1.60b)

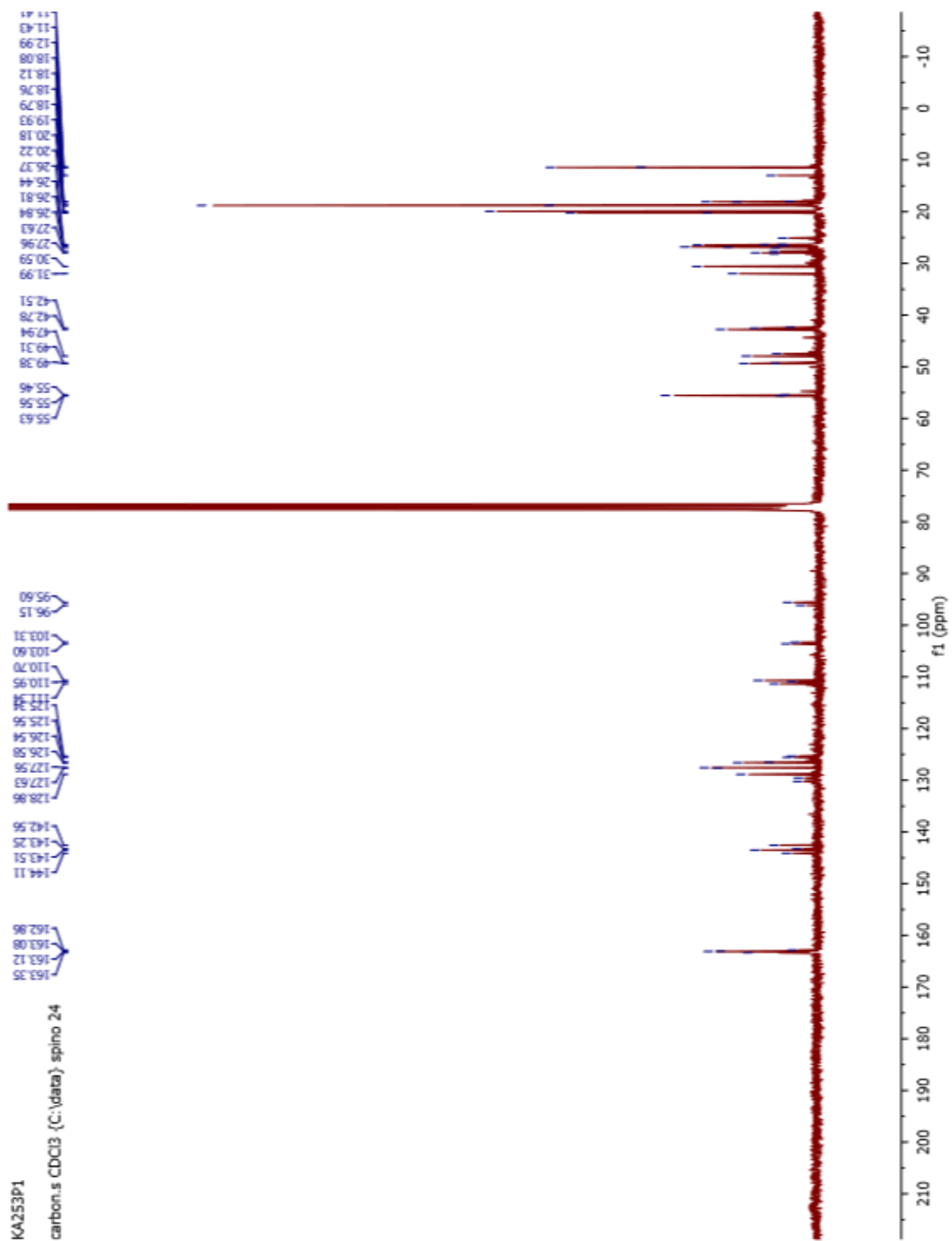




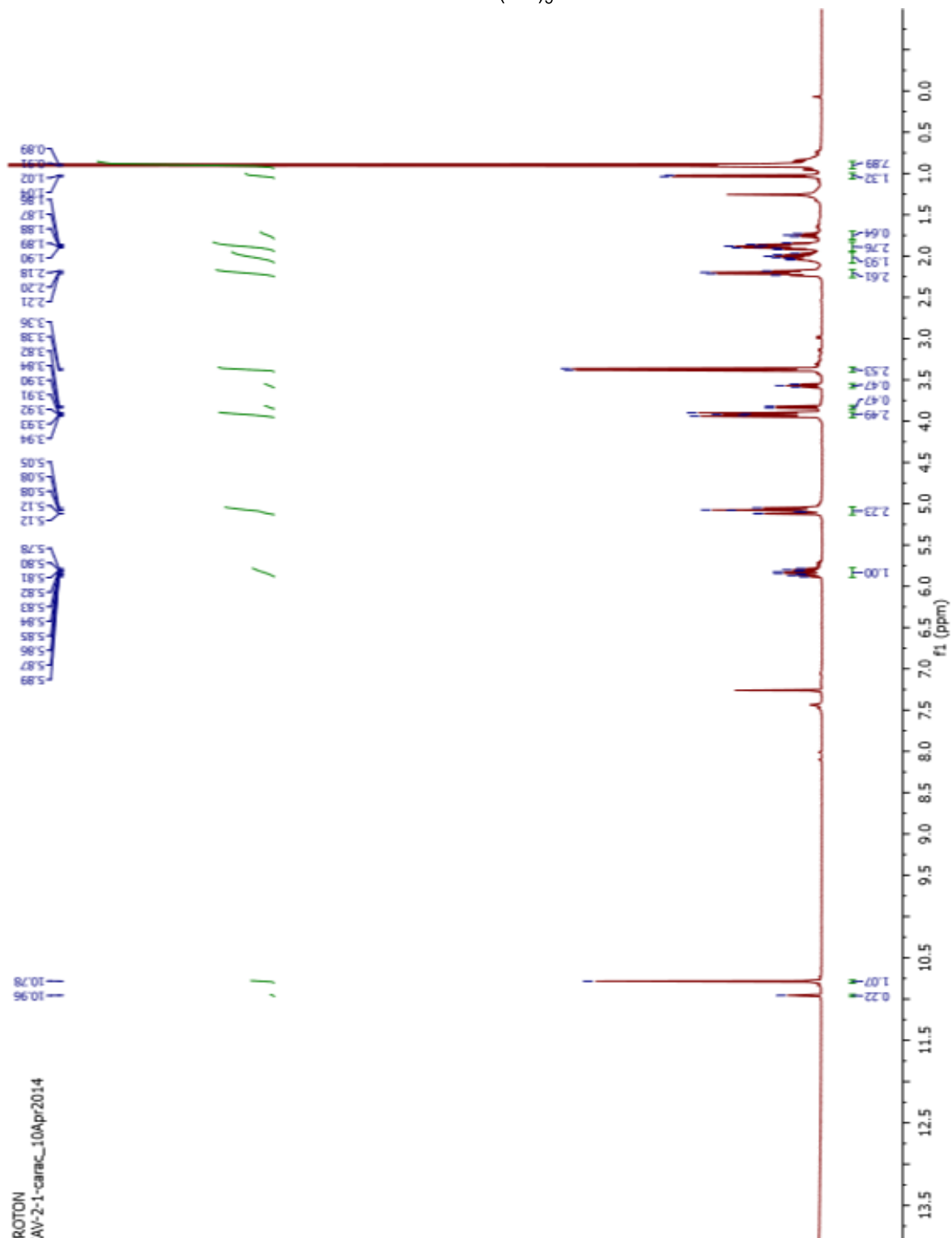
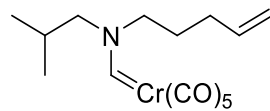
**(E)-N-Isobutyl-N-(7-(triisopropylsilyl)hept-4-en-6-ynyl)formamide (1.66)**



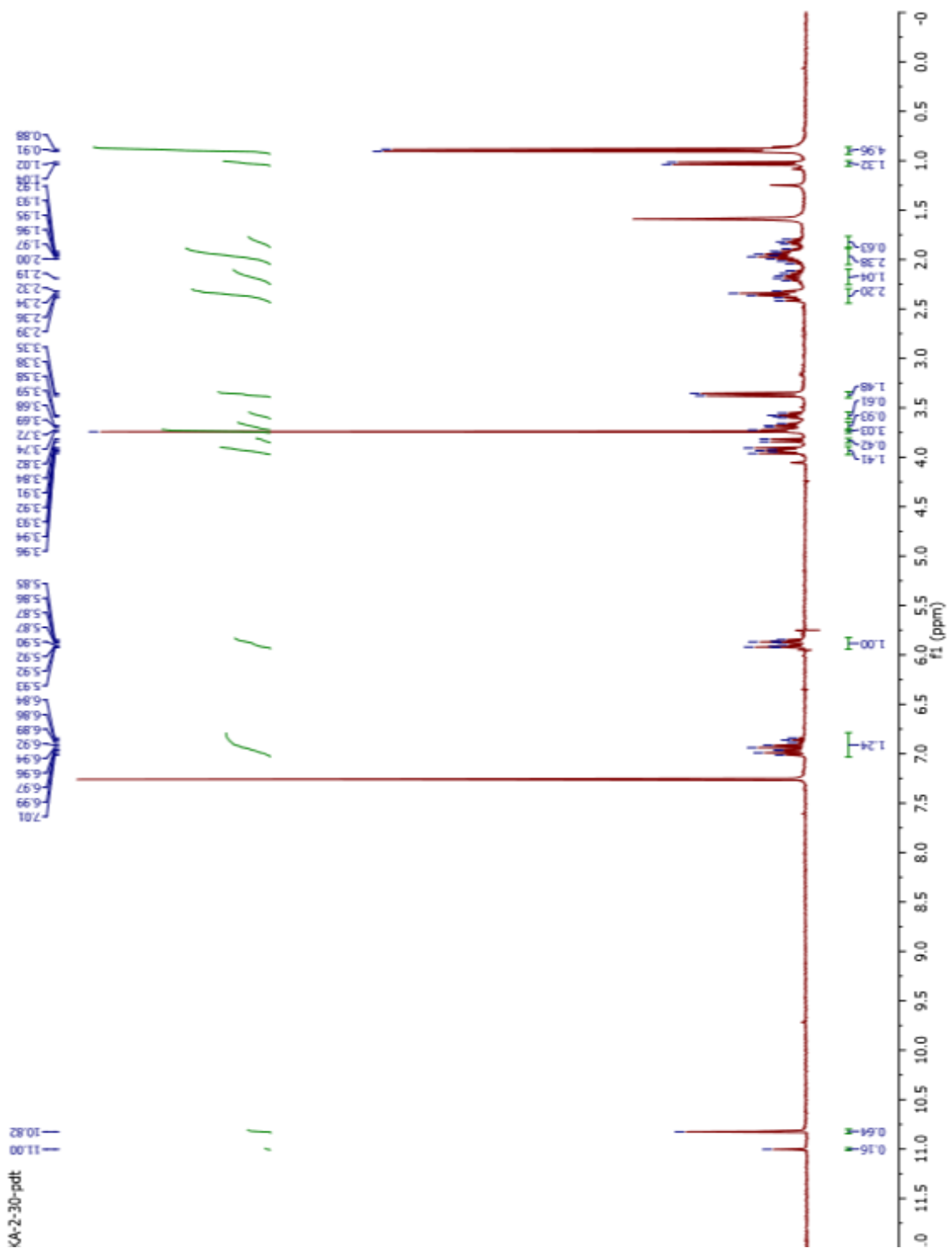
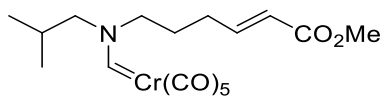


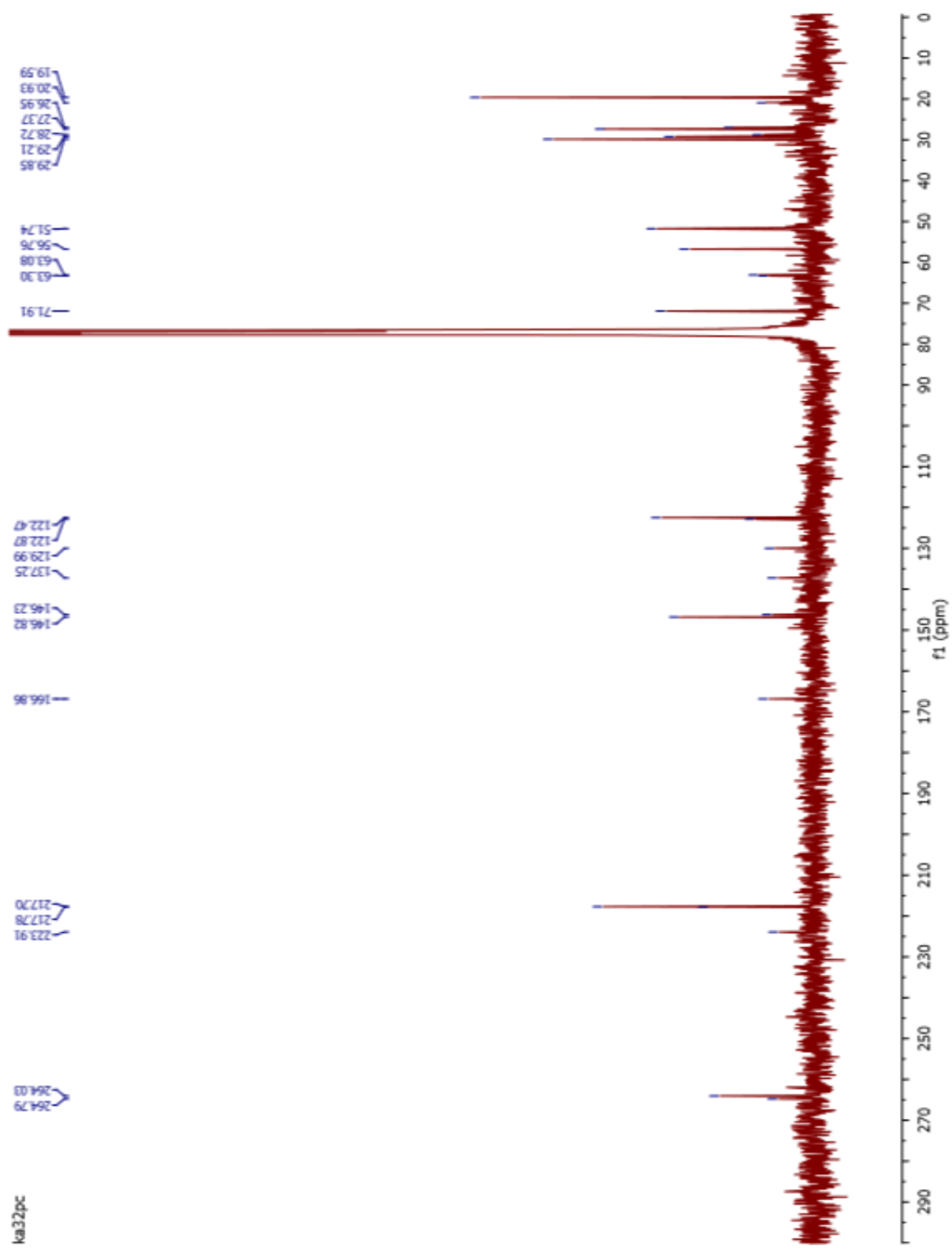


***(E)*-Pentacarbonyl[(*N*-isobutyl-*N*-(4-penten-1-yl)amino)methylene]chromium(0) (1.61)**

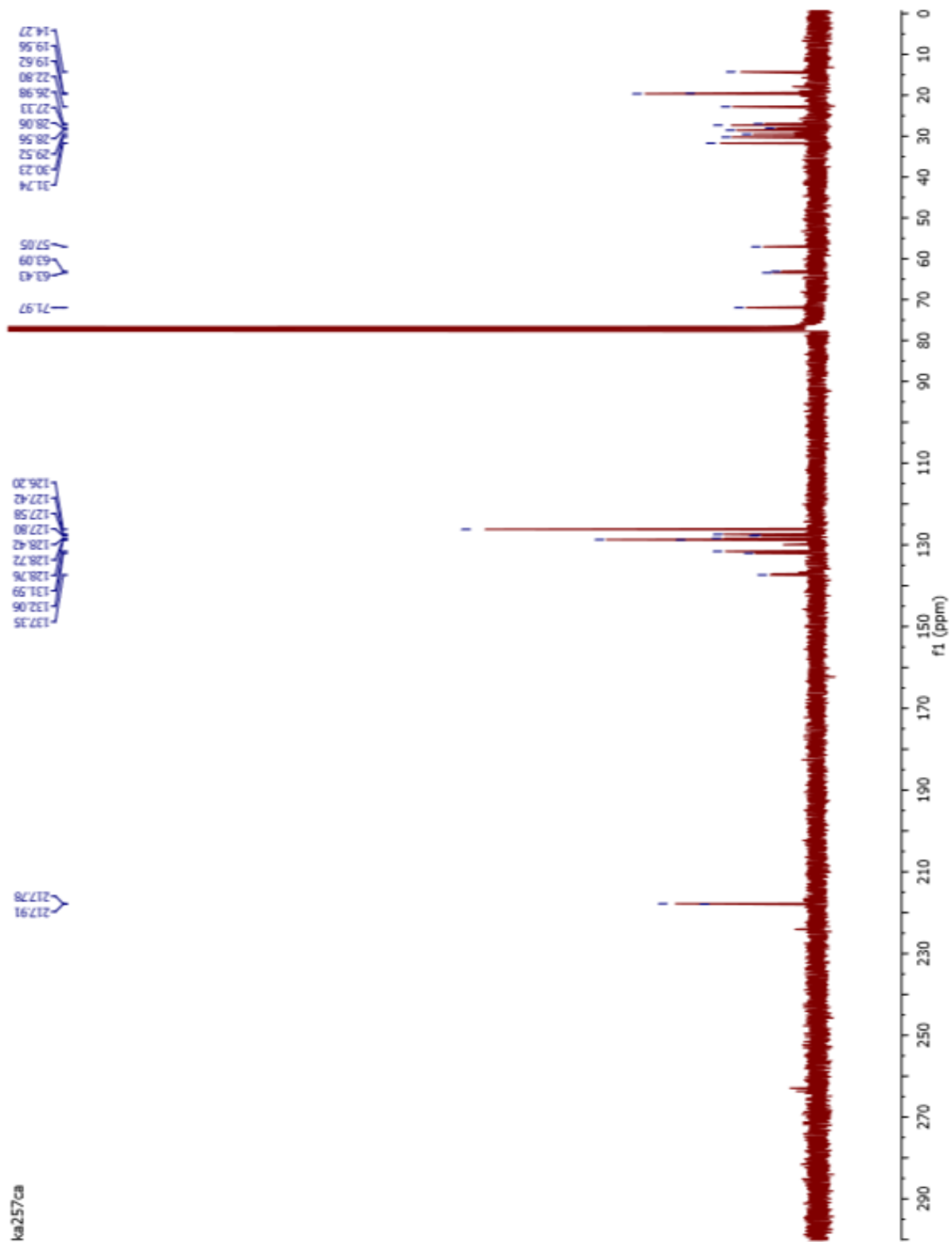


**(1.50)**

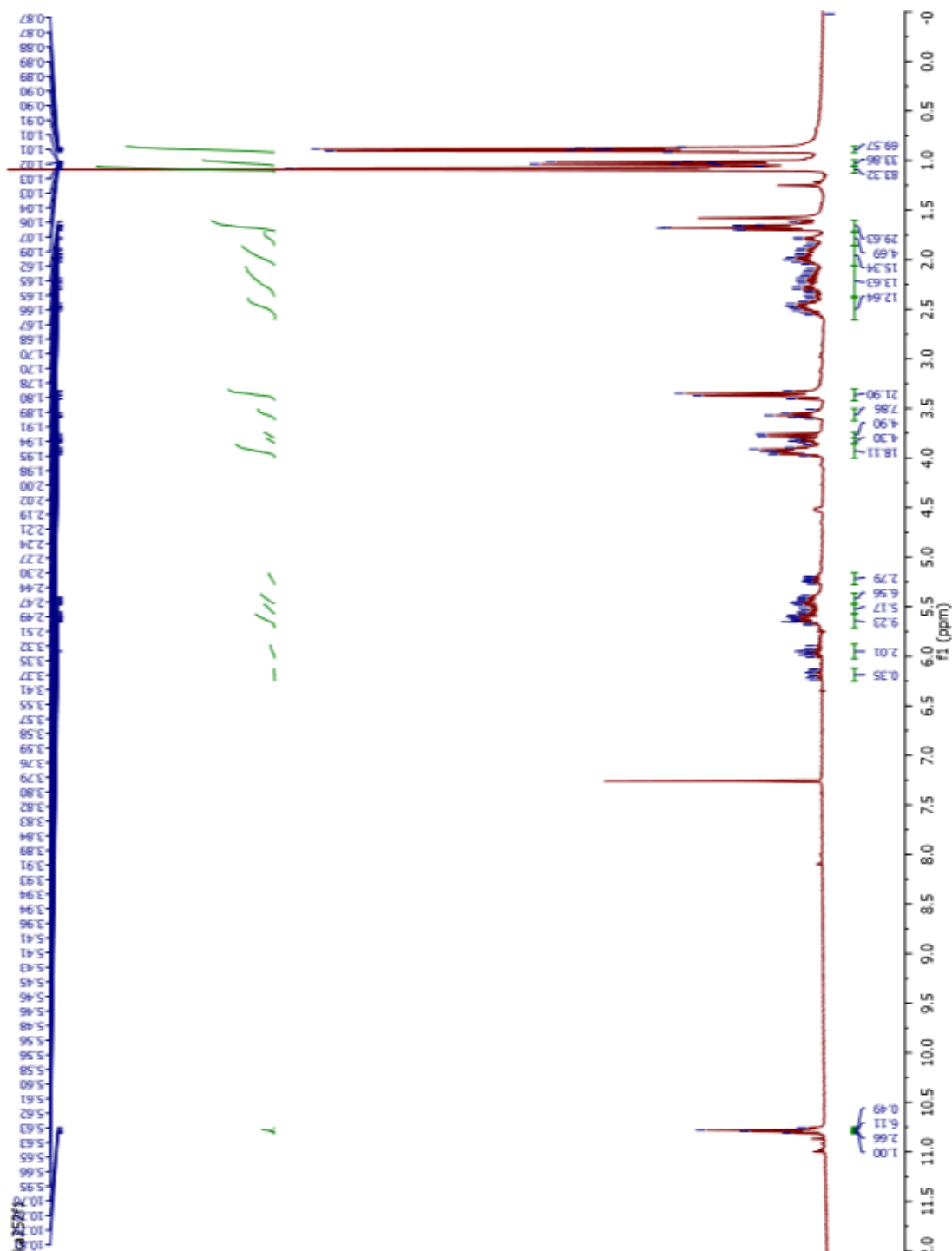
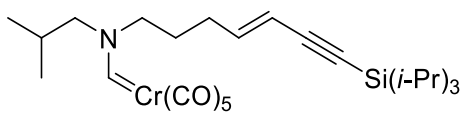


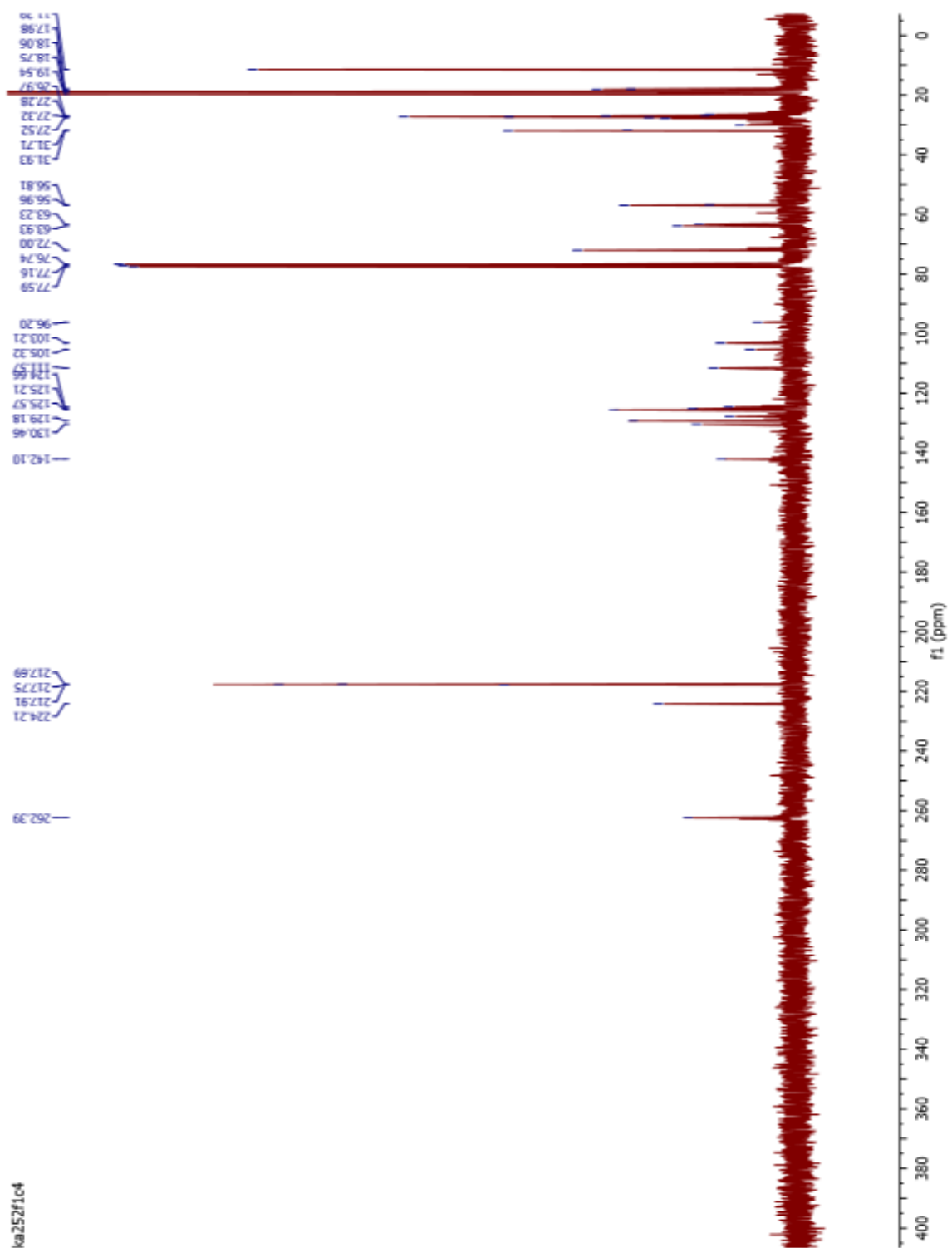






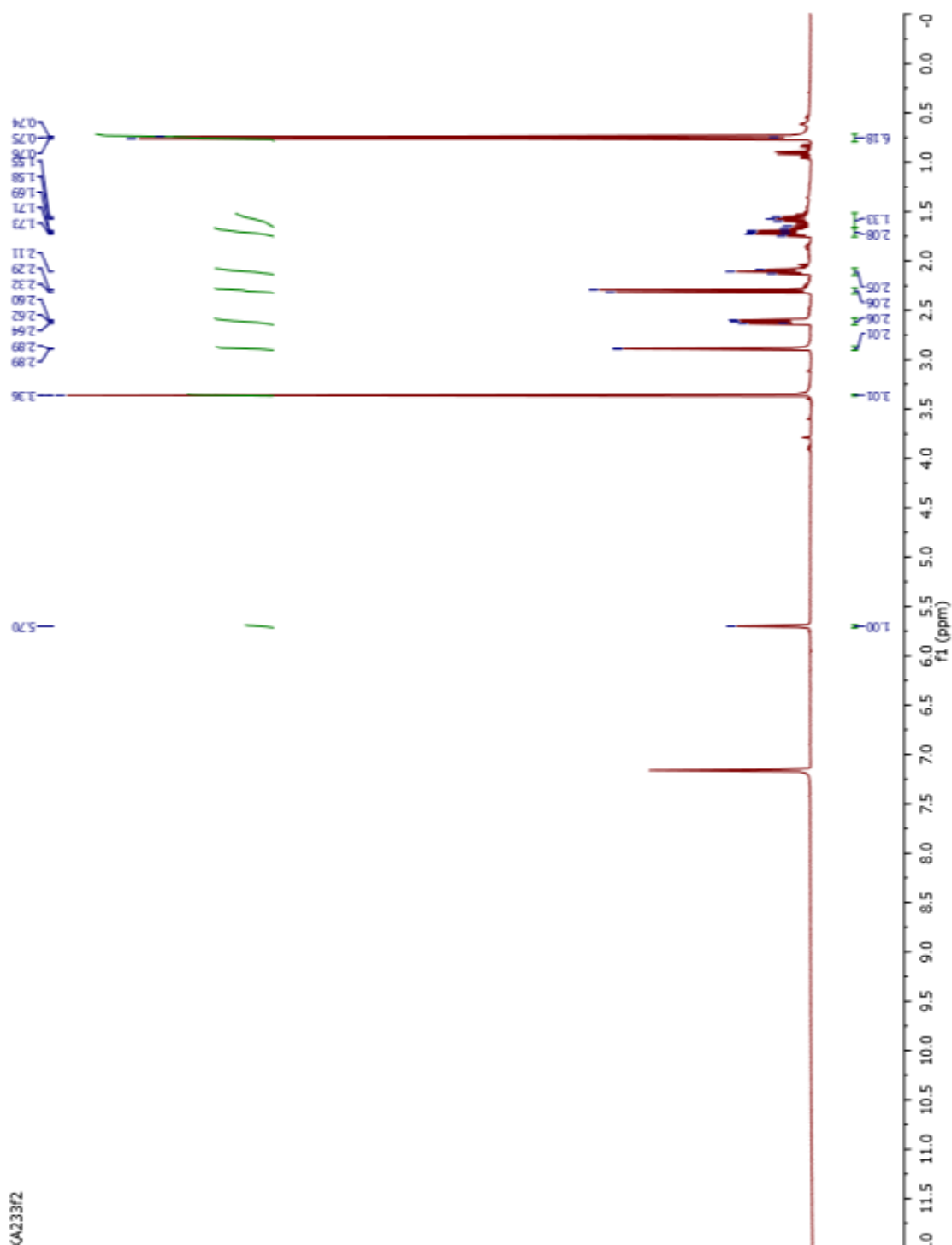
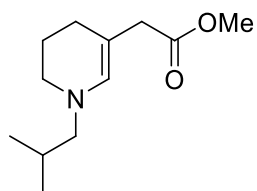
***Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(7-triisopropylsilyl-4-hepten-6-yn-1-yl)amino)methylene]chromium(0) (1.52)***



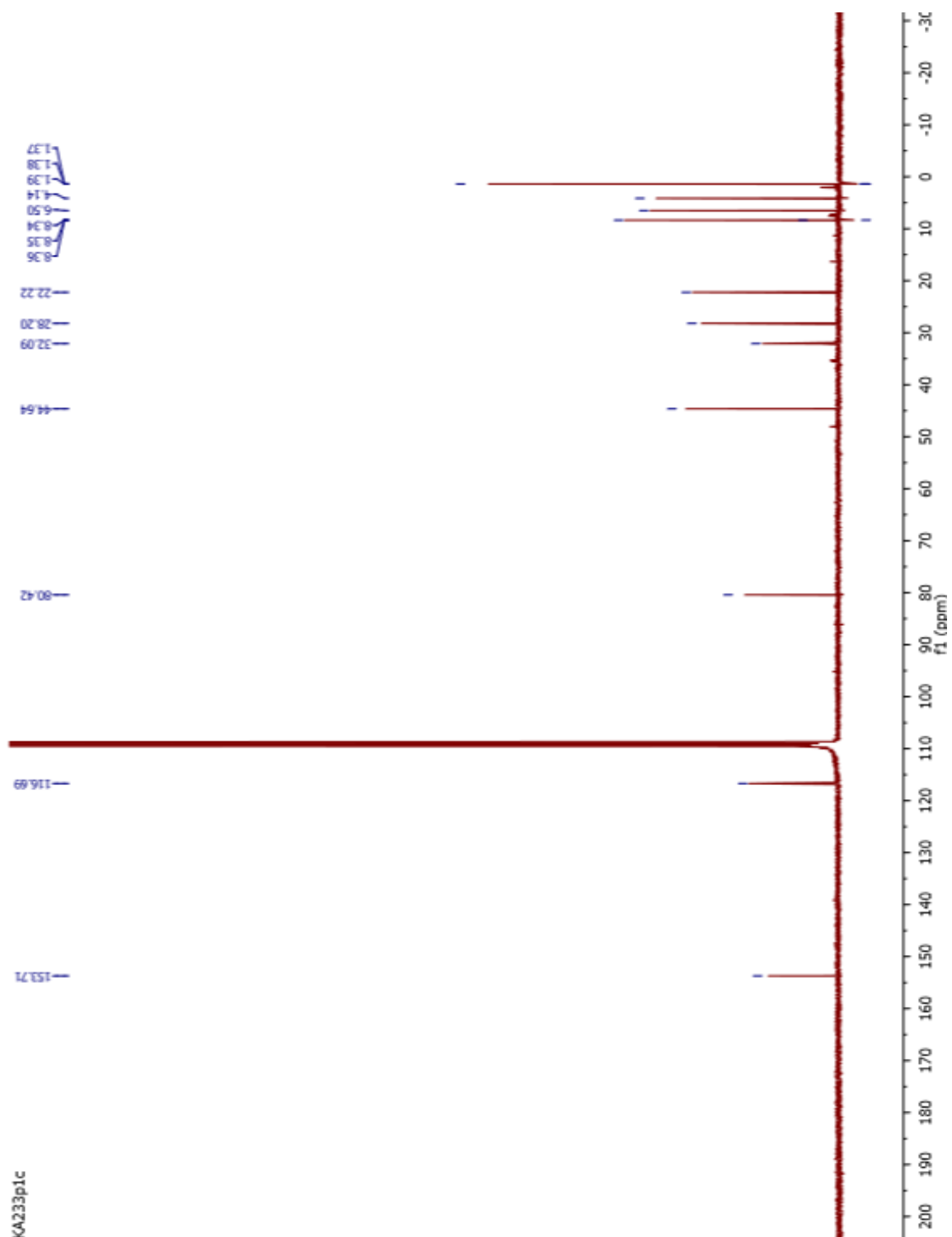




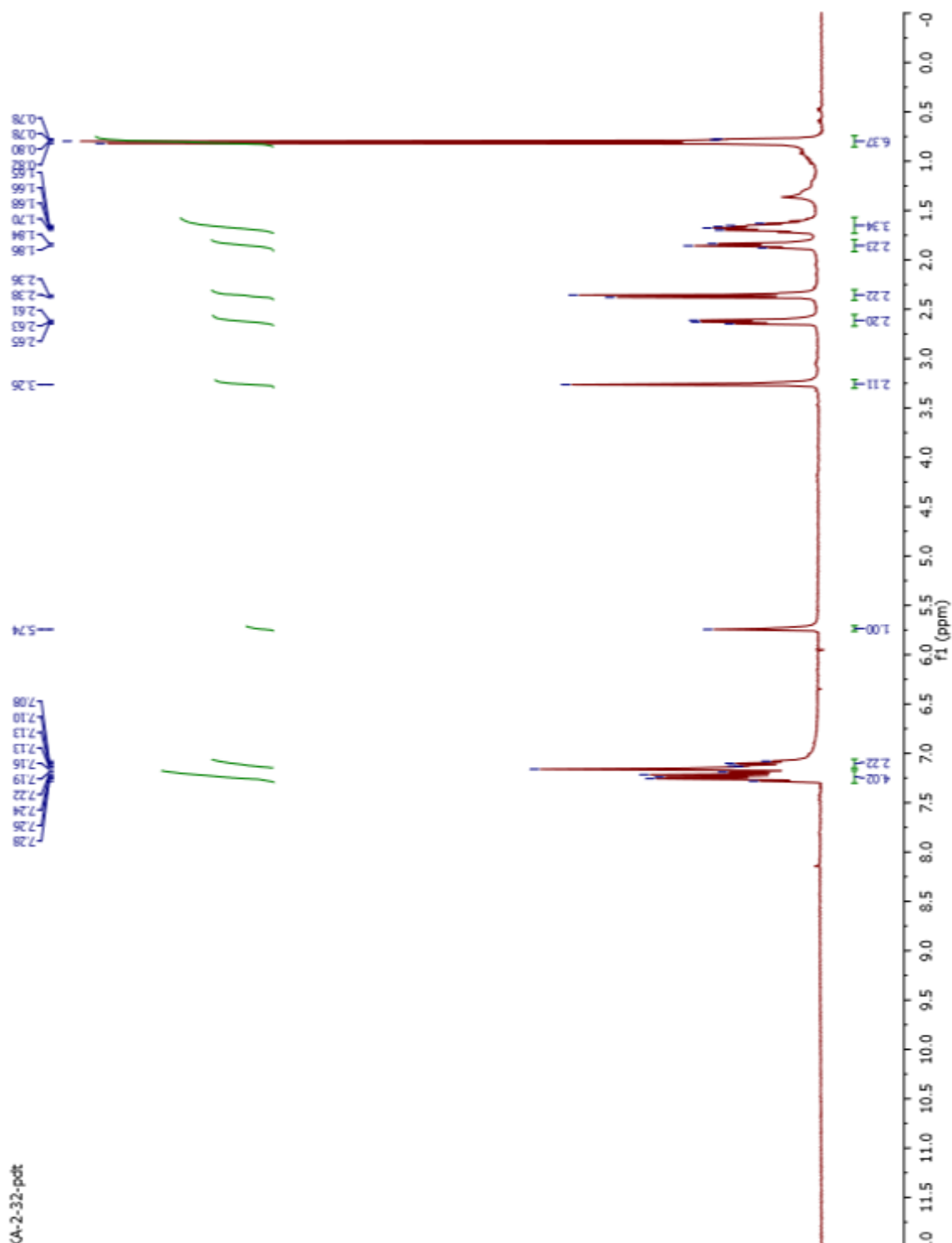
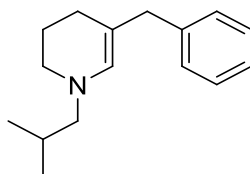
**Methyl 2-(1-isobutyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)acetate (173a)**

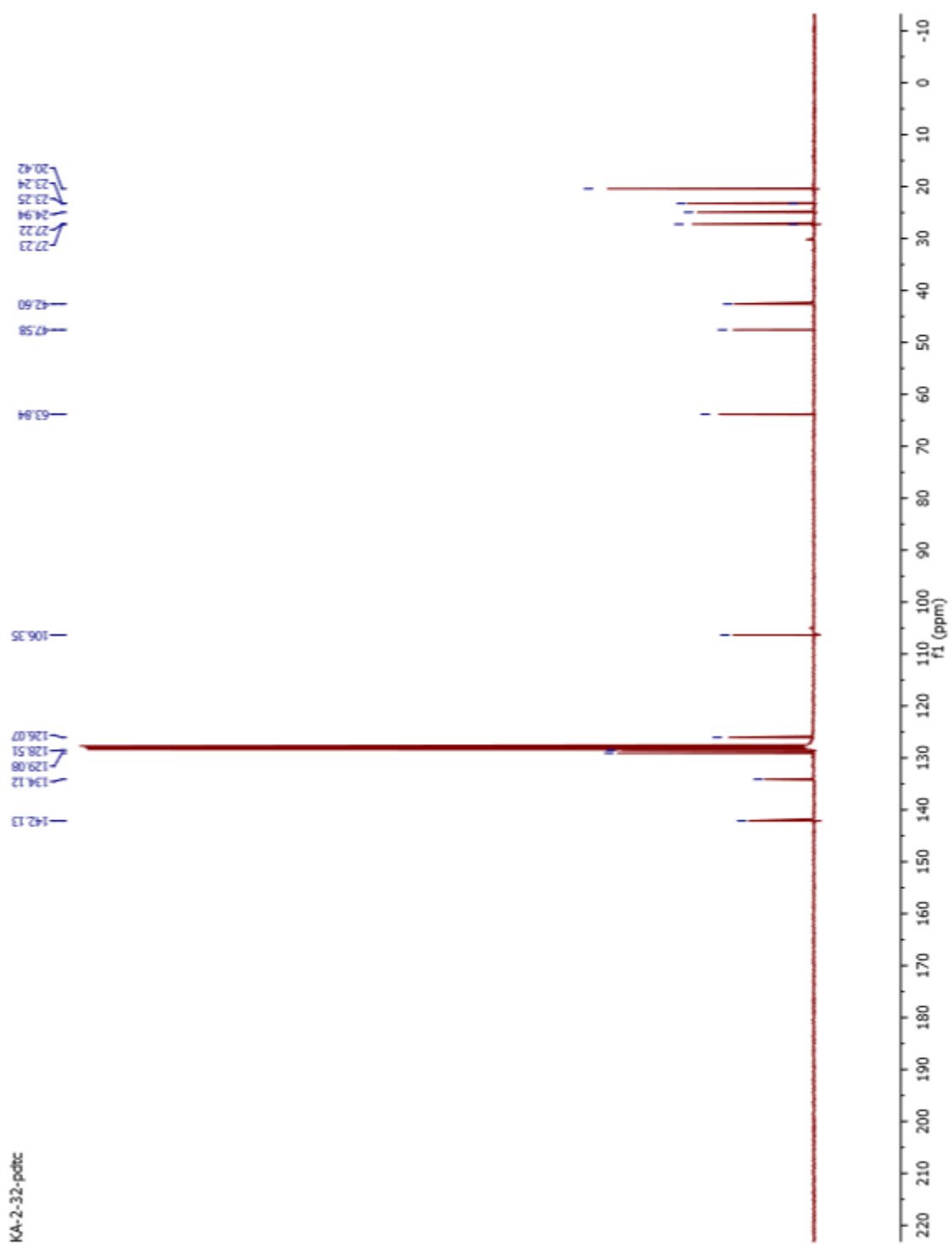


GA233f2

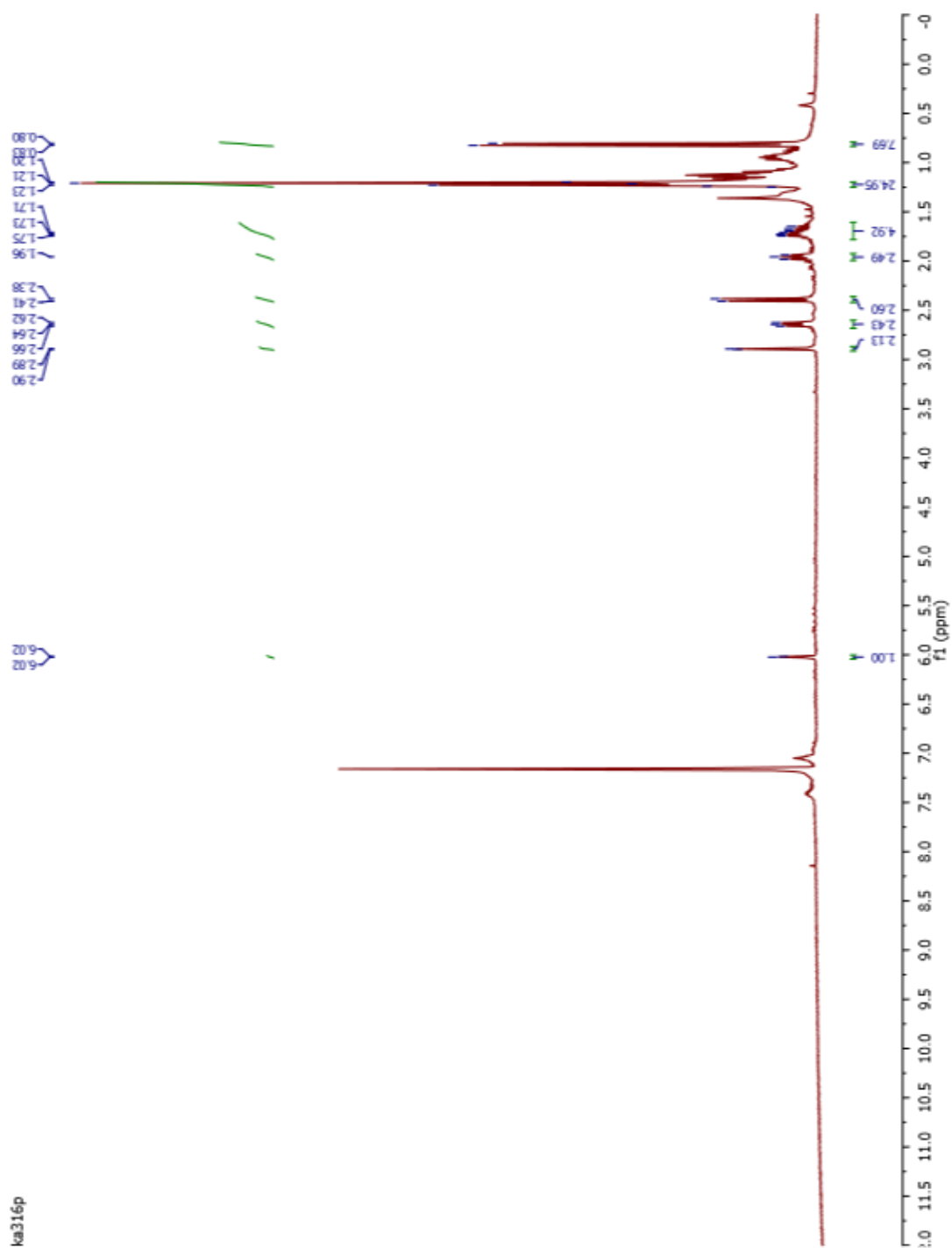
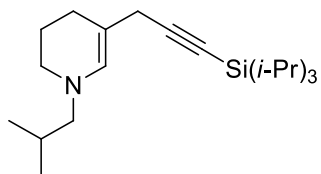


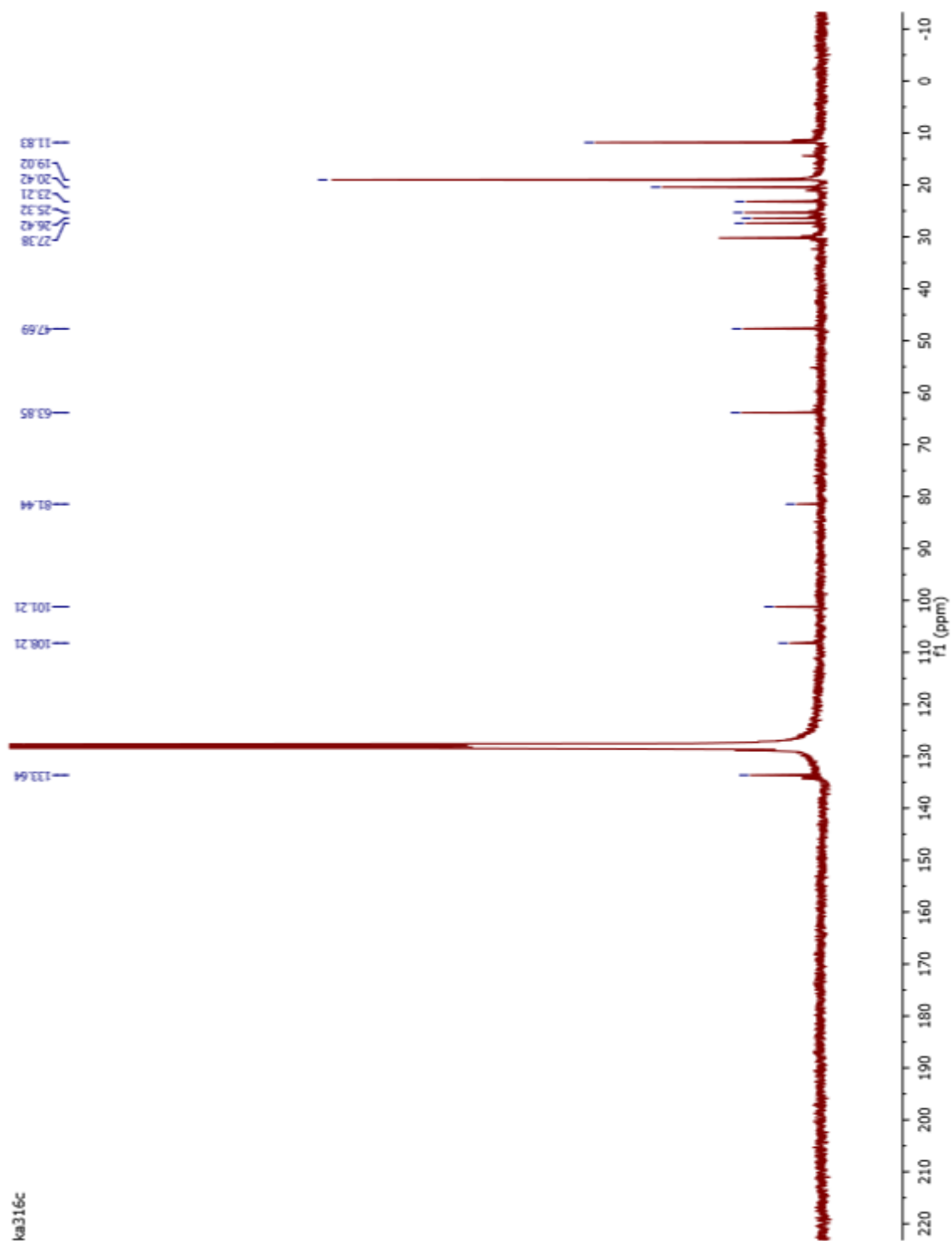
**5-Benzyl-1-isobutyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173b)**



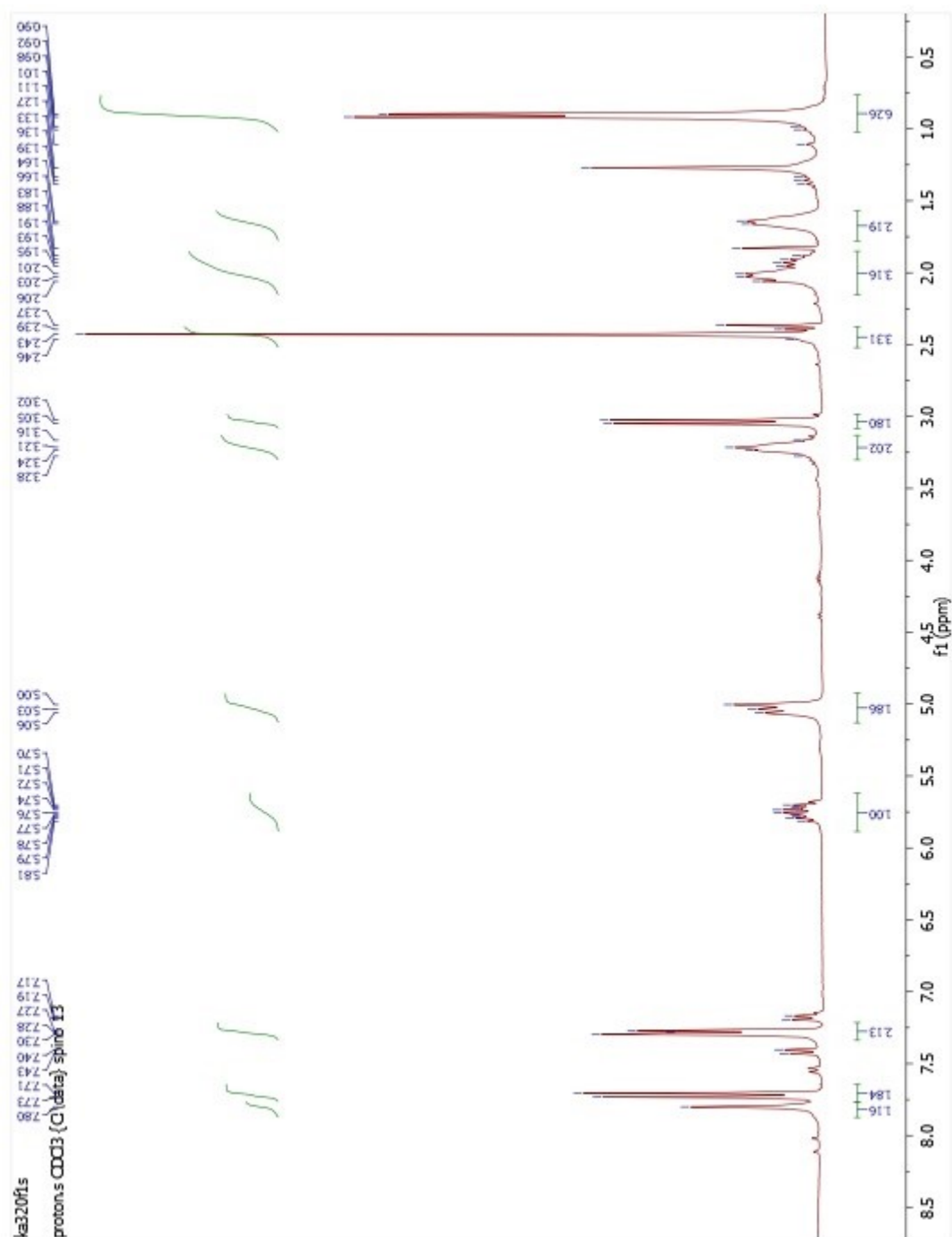
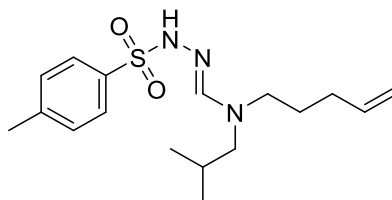


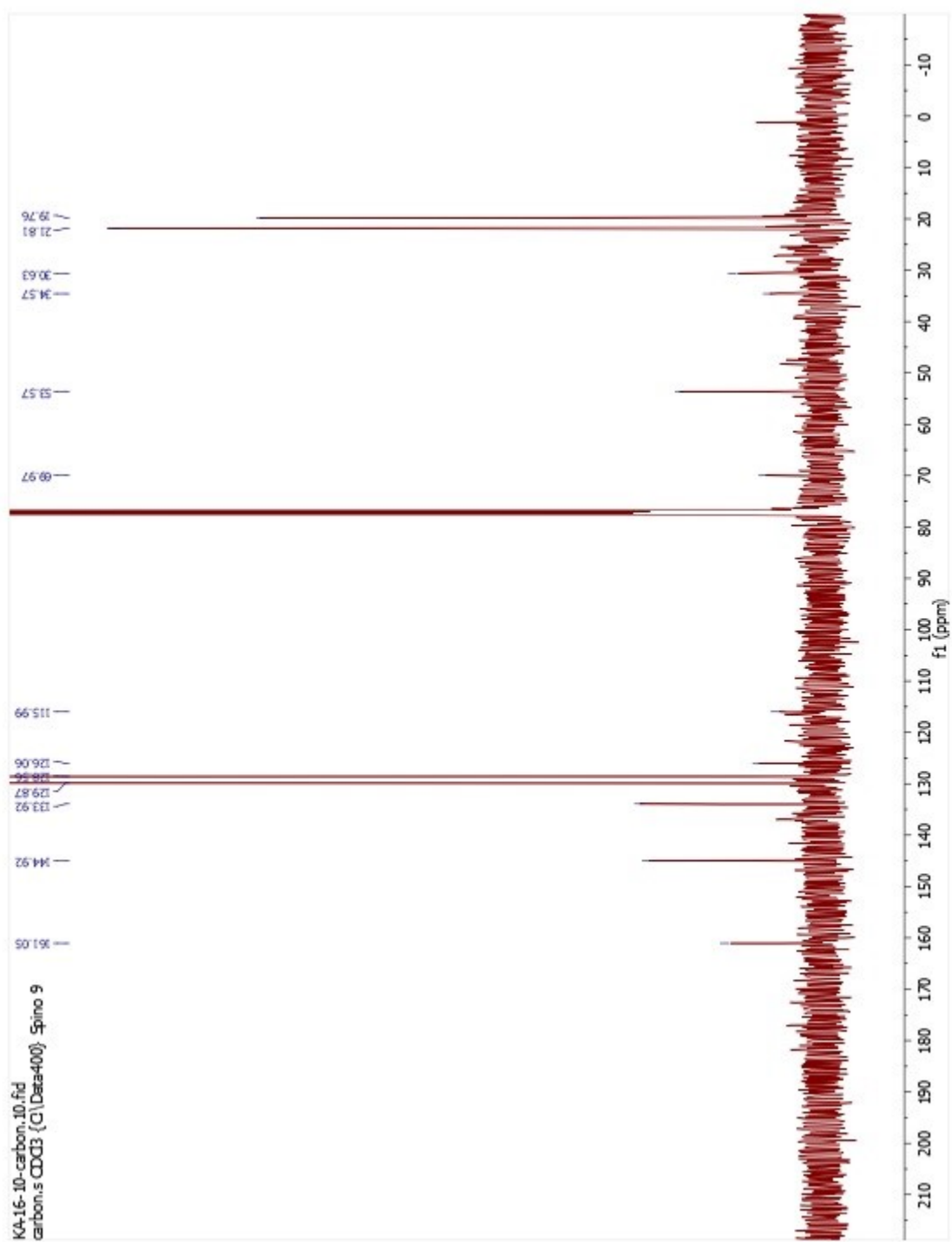
**1-Isobutyl-5-(3-(triisopropylsilyl)prop-2-ynyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine (173c)**





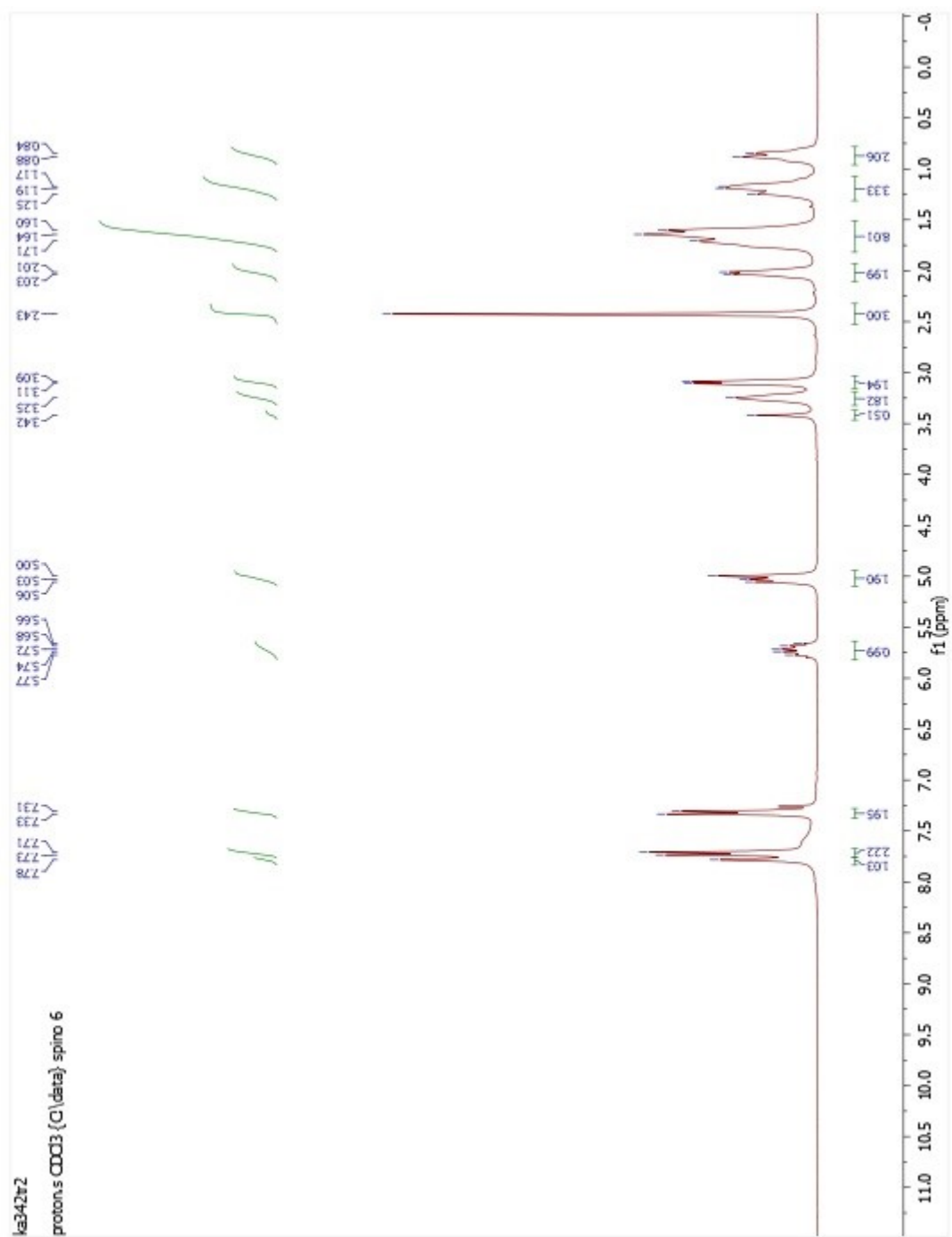
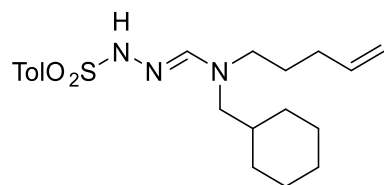
***(E)*-N-isobutyl-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazoneamide (2.63a)**

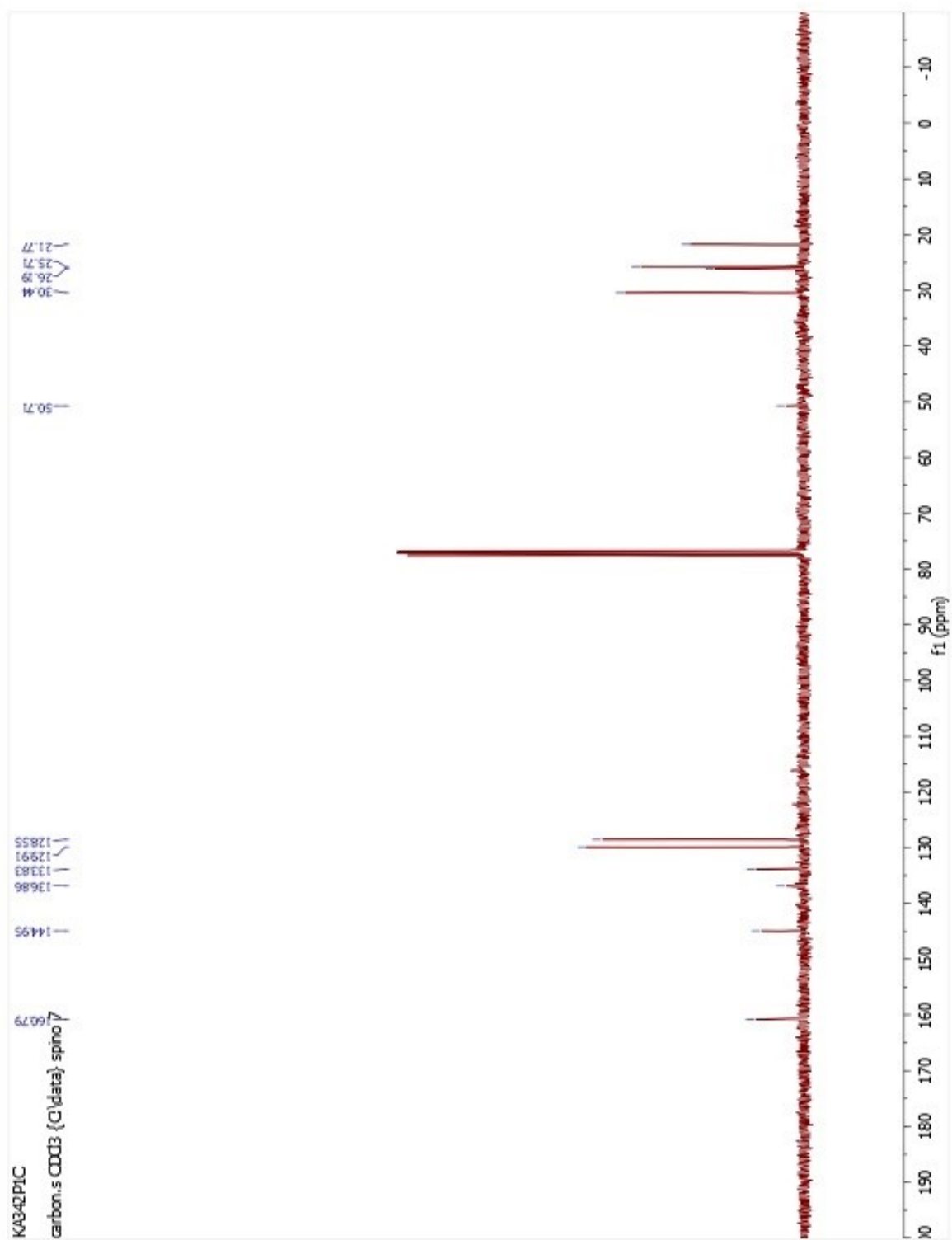




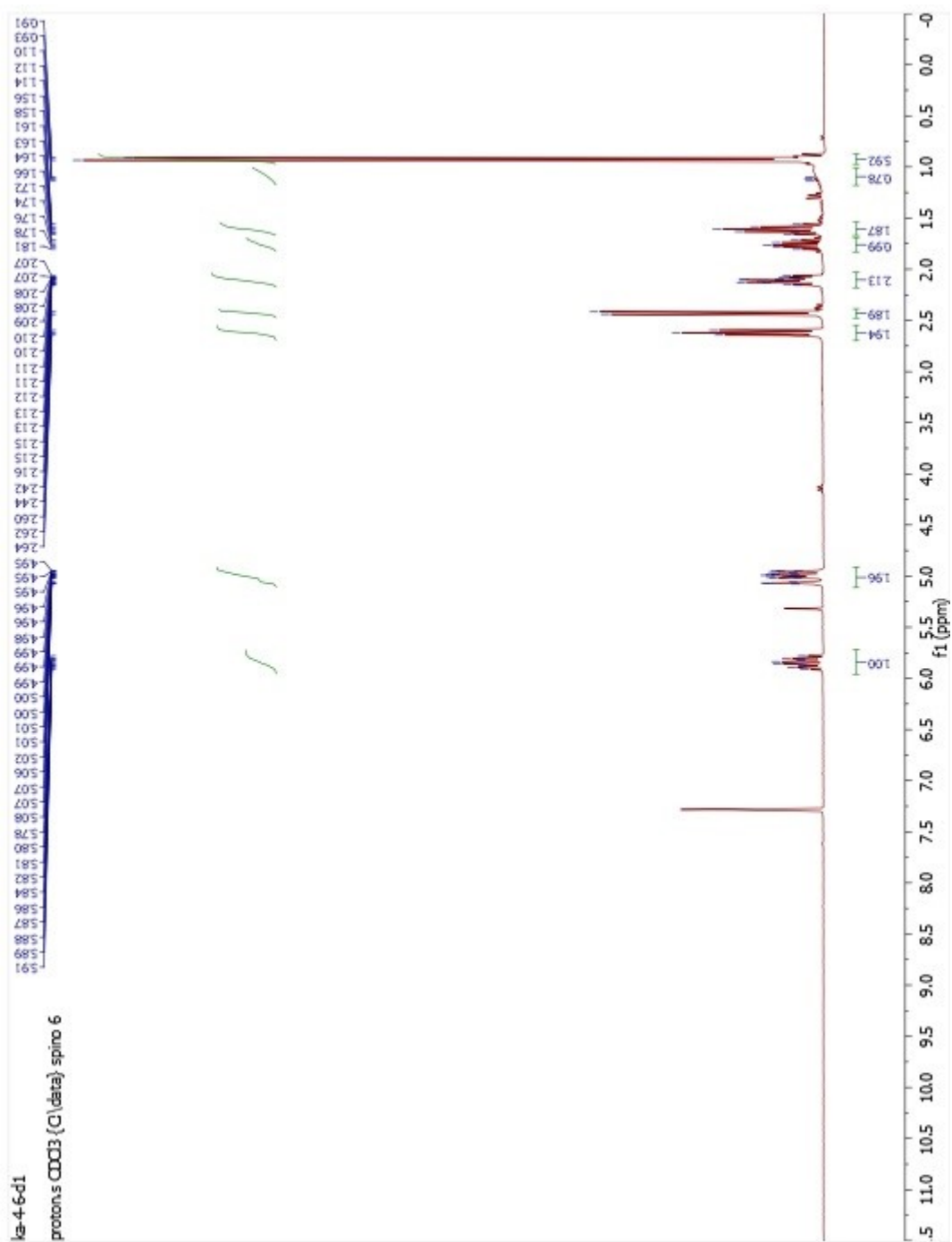
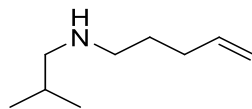


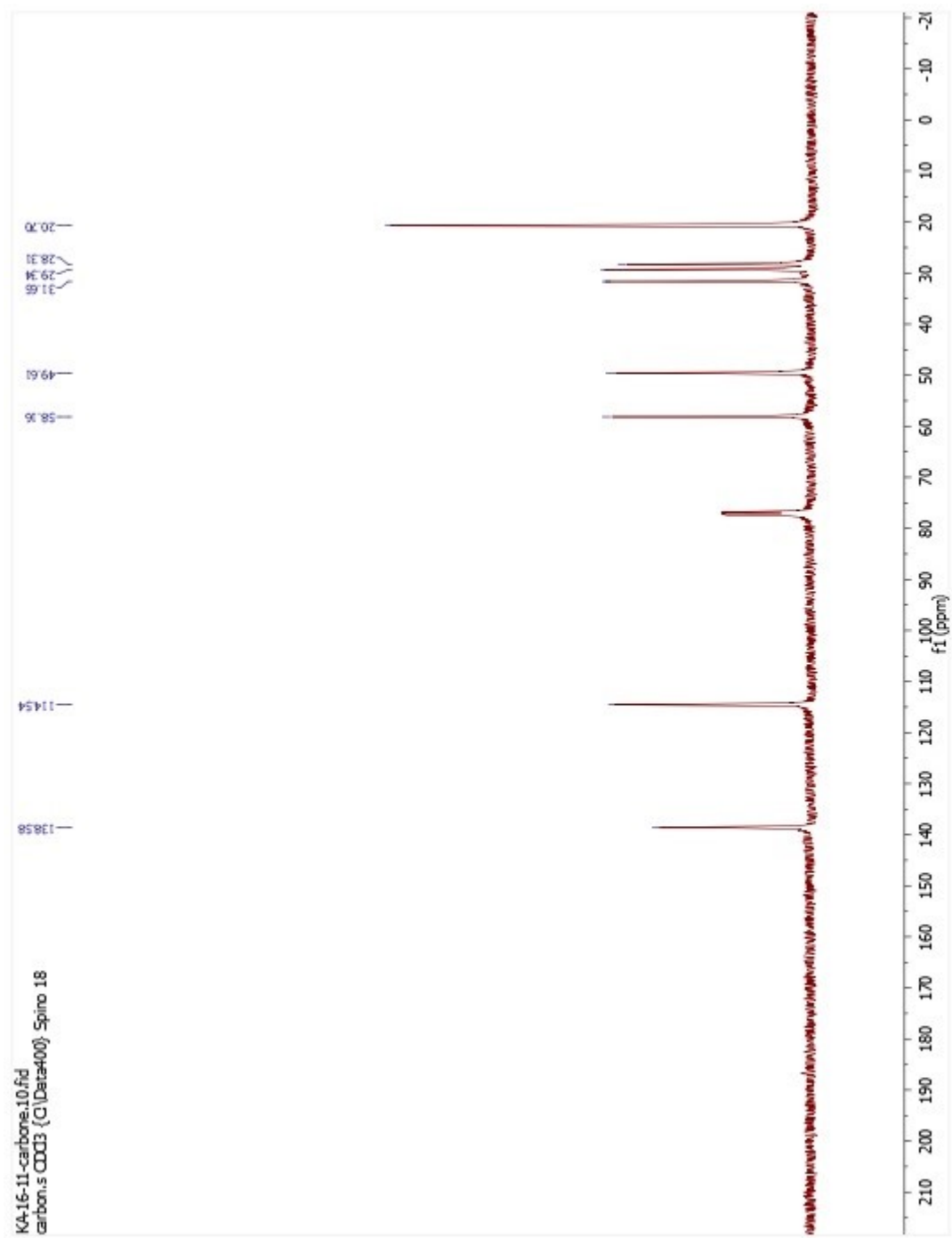
**(E)-N-(Cyclohexylmethyl)-N-(pent-4-enyl)-N'-tosylformohydrazonamide (2.63b)**



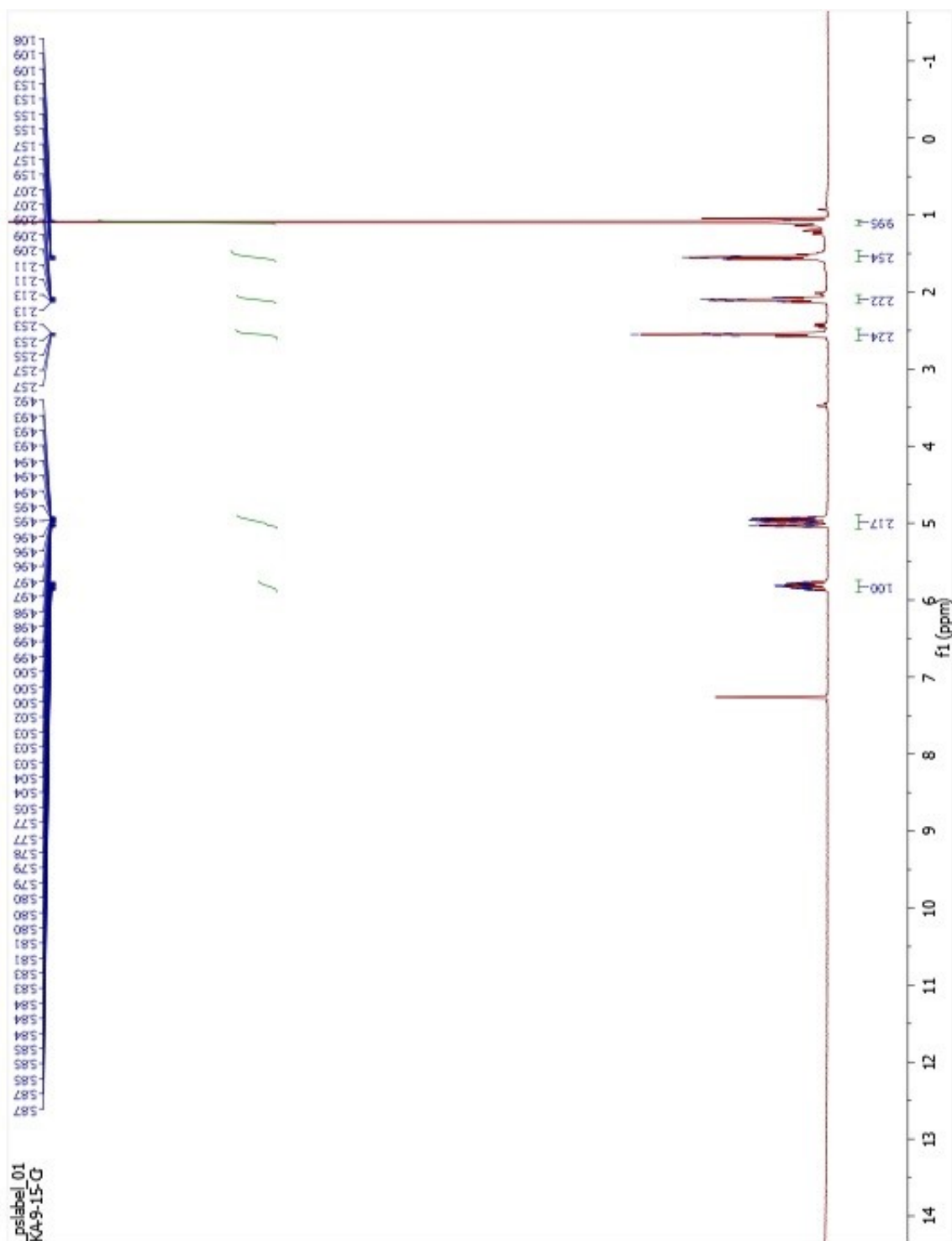
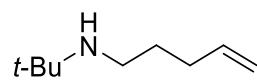


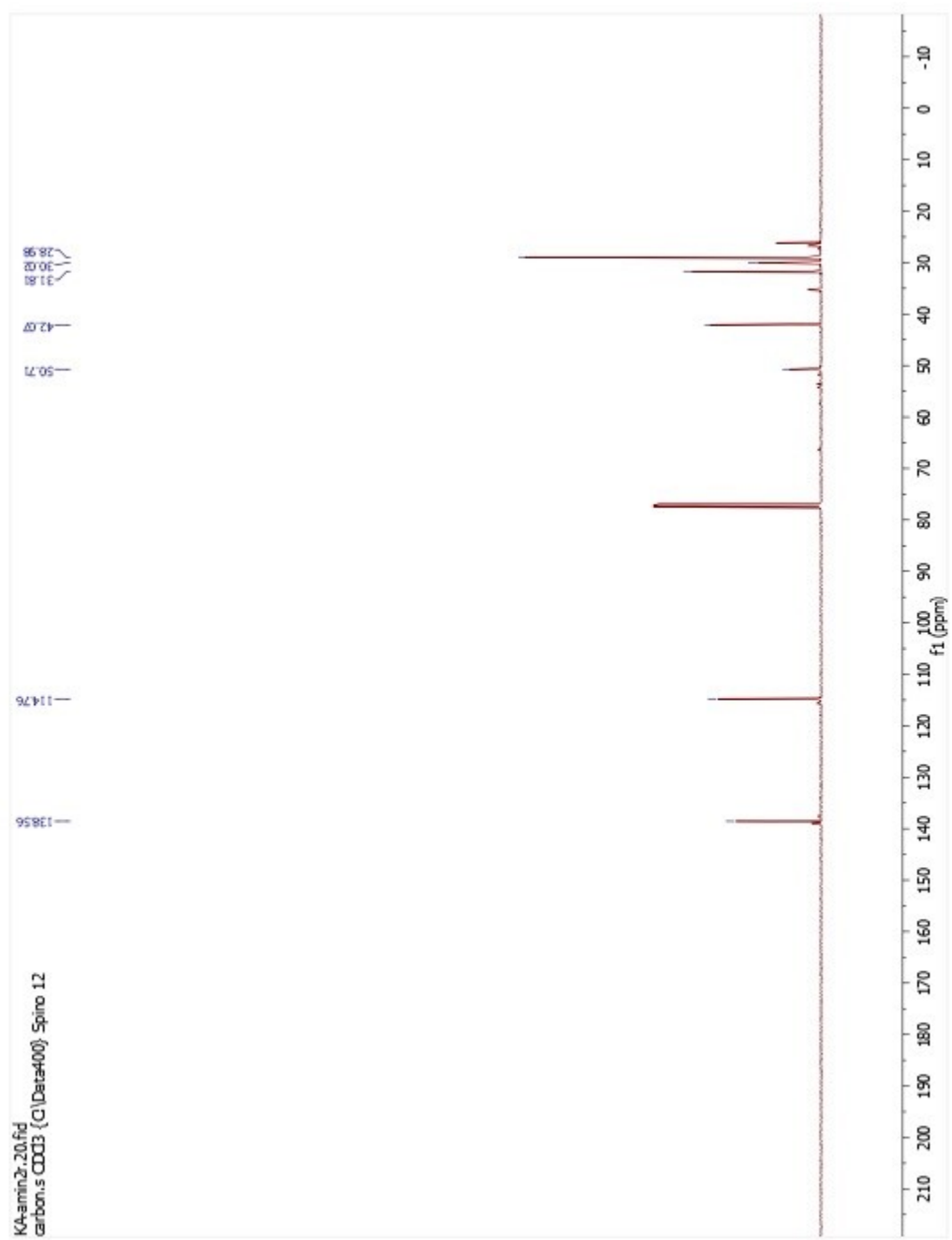
*N*-Isobutylpent-4-en-1-amine (2.71)



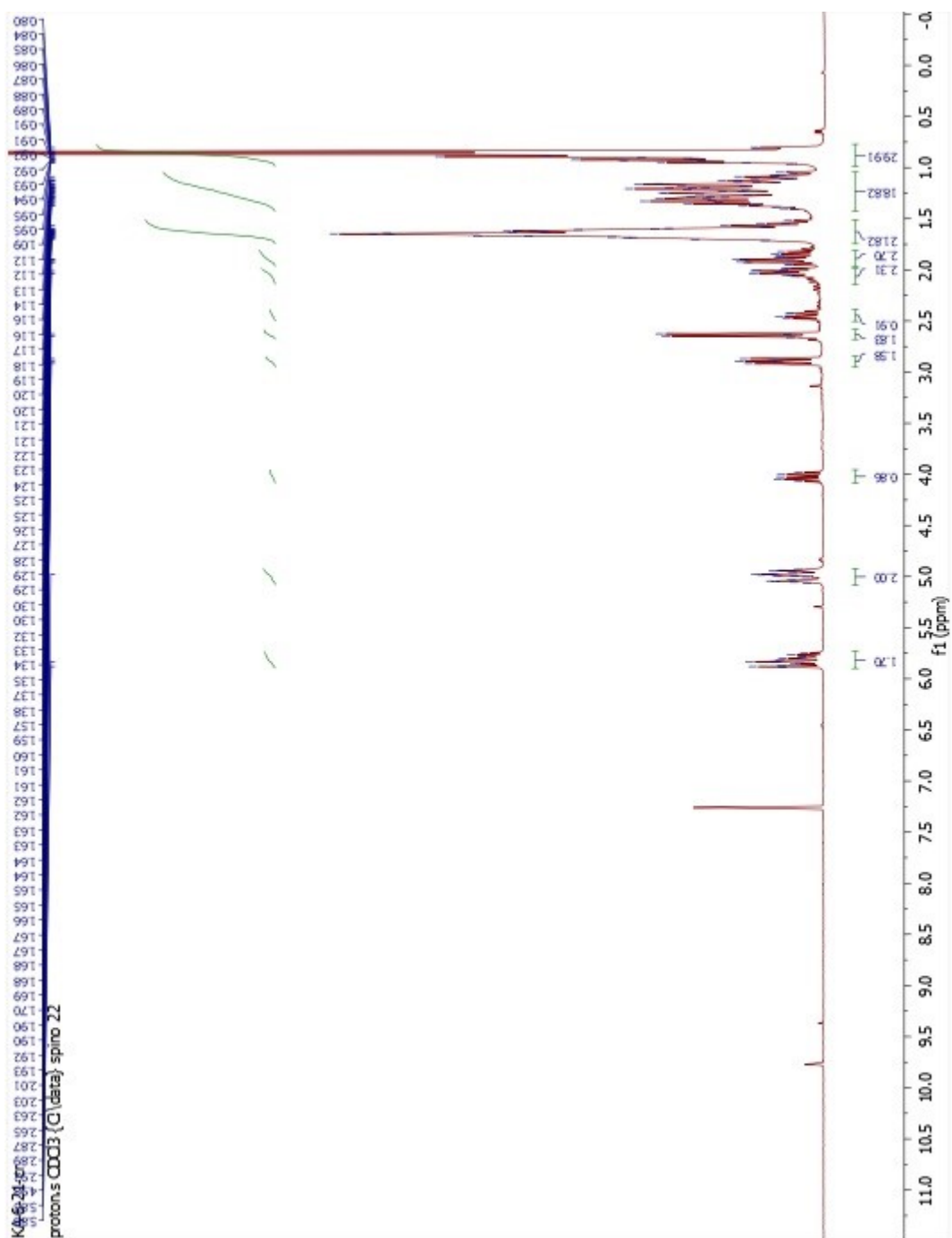
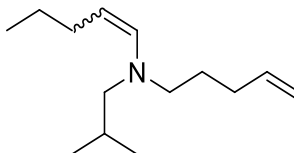


*N*-*t*-Butylpent-4-en-1-amine (2.84)

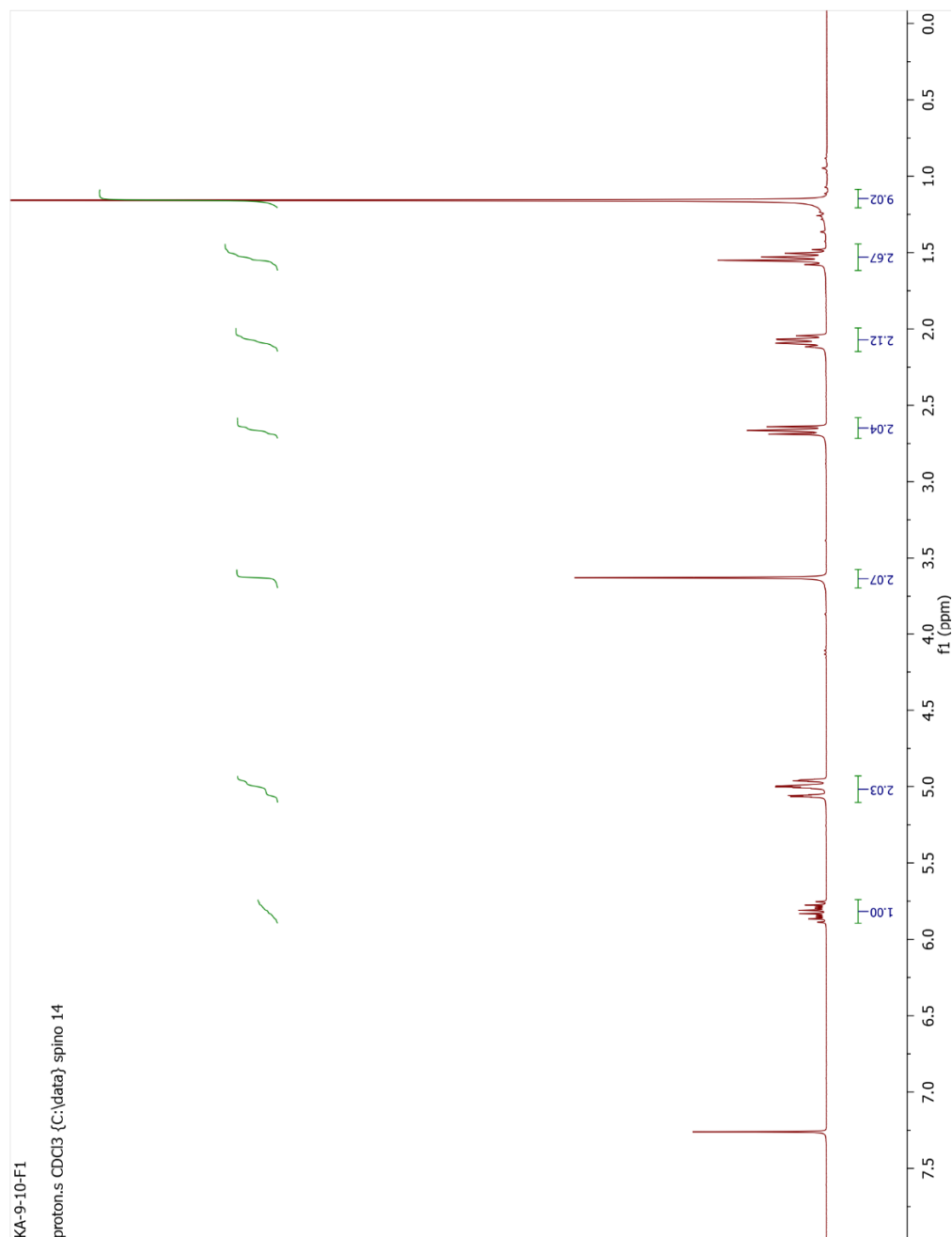
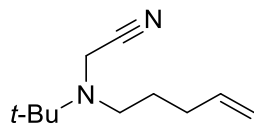




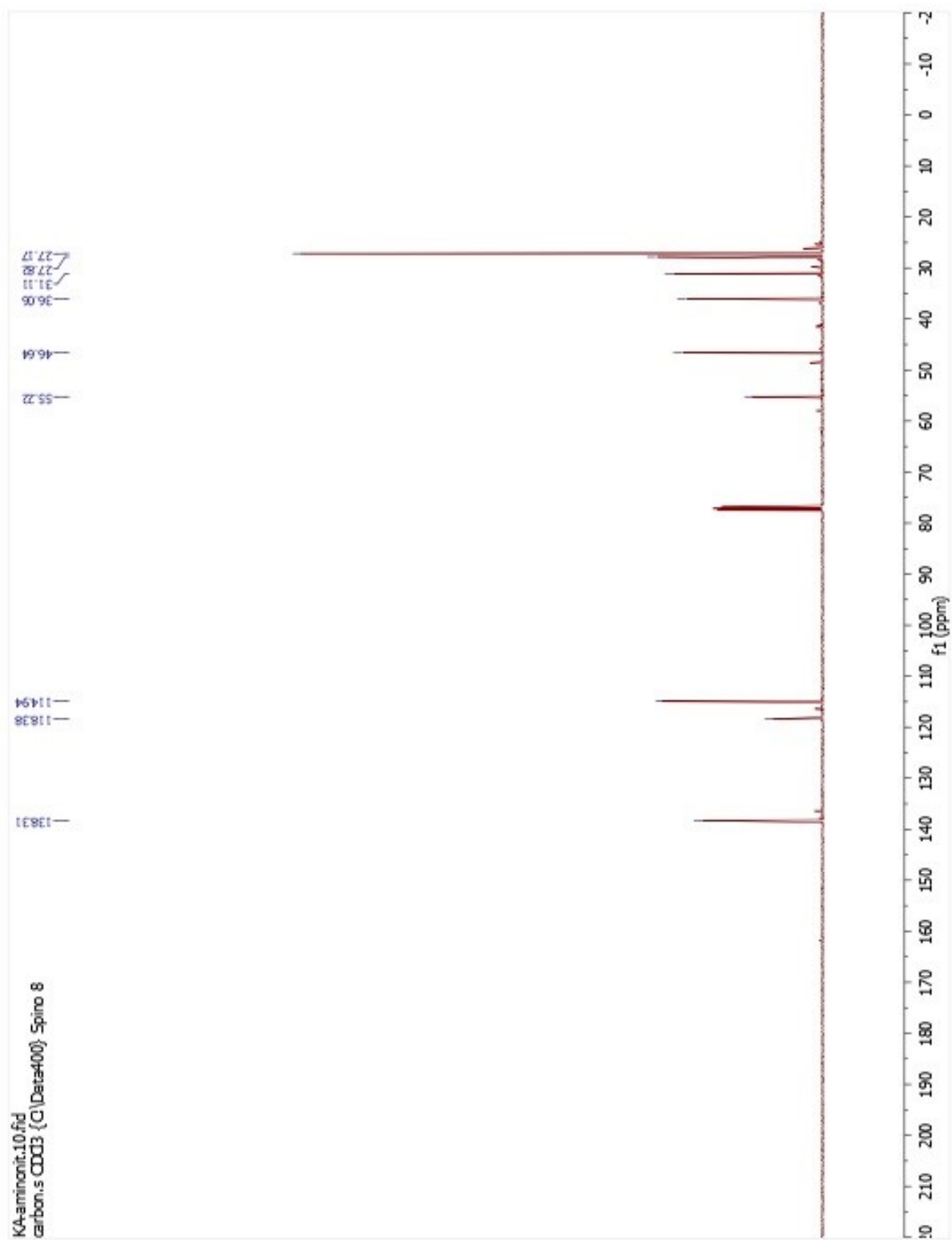
***N*-Isobutyl-*N*-(pent-4-enyl)pent-1-en-1-amine (2.68)**



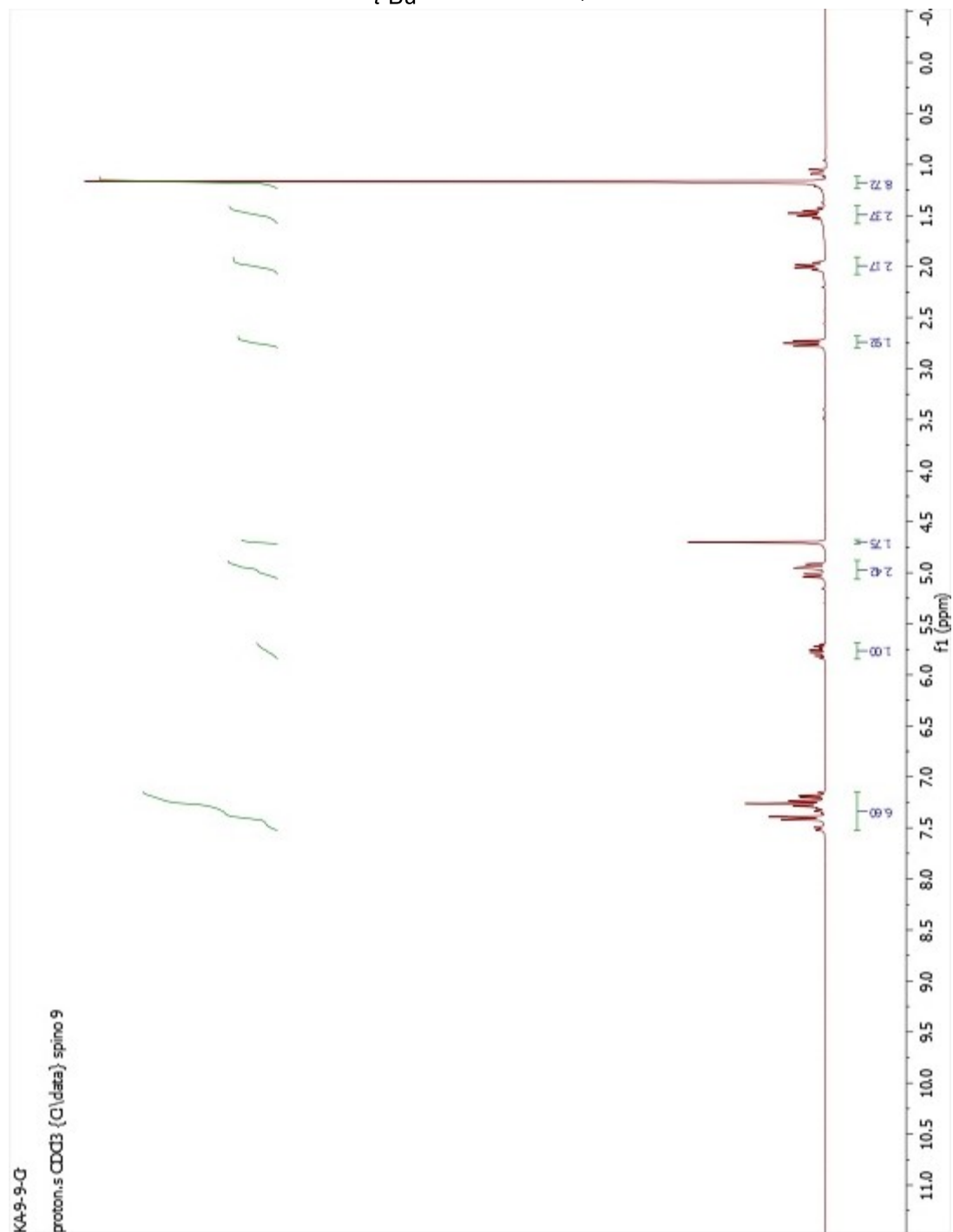
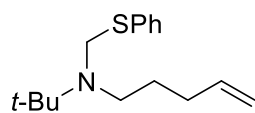
***N*-*t*-Butyl-*N*-cyanomethyl-*N*-(4-penten-1-yl)amine (2.81)**

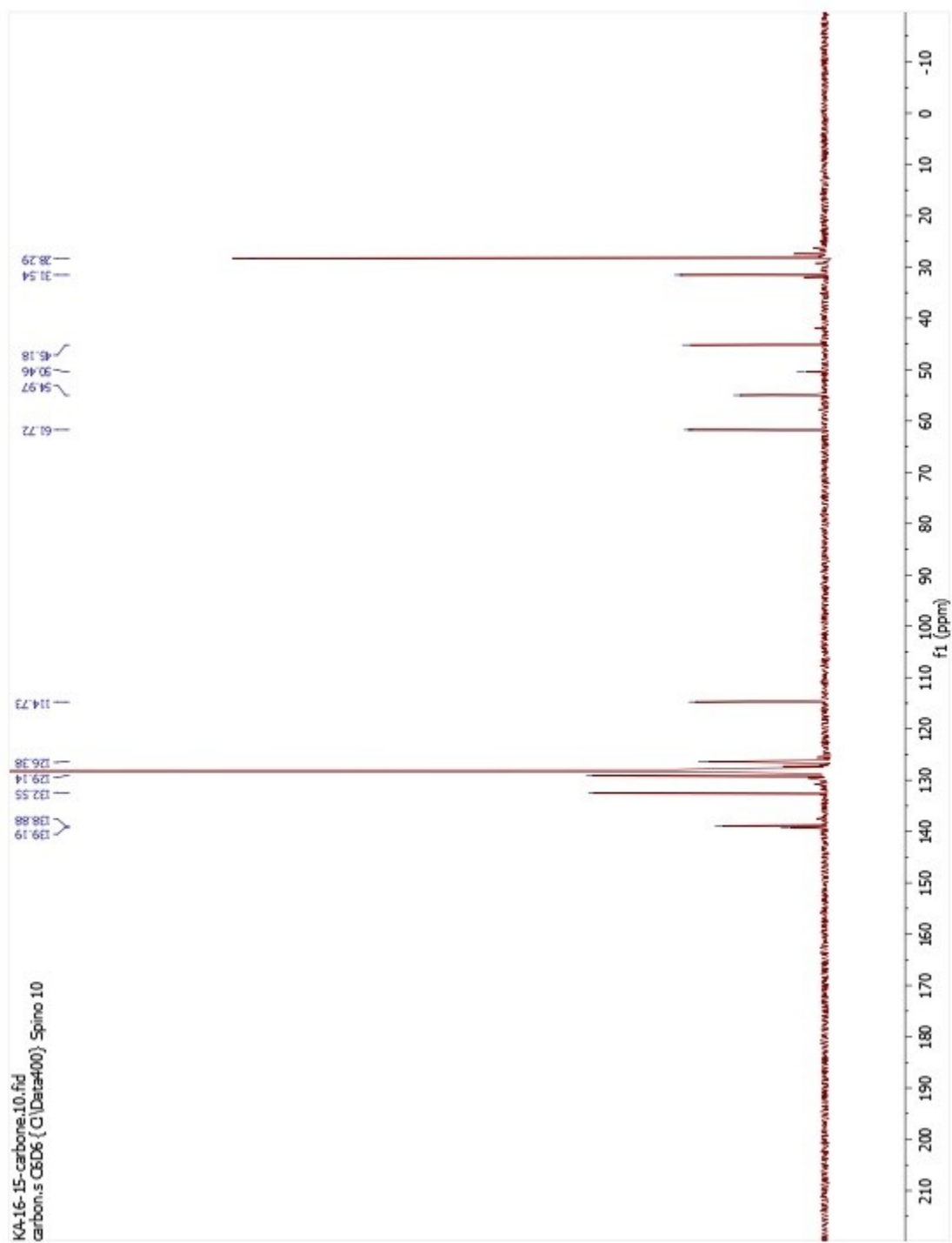




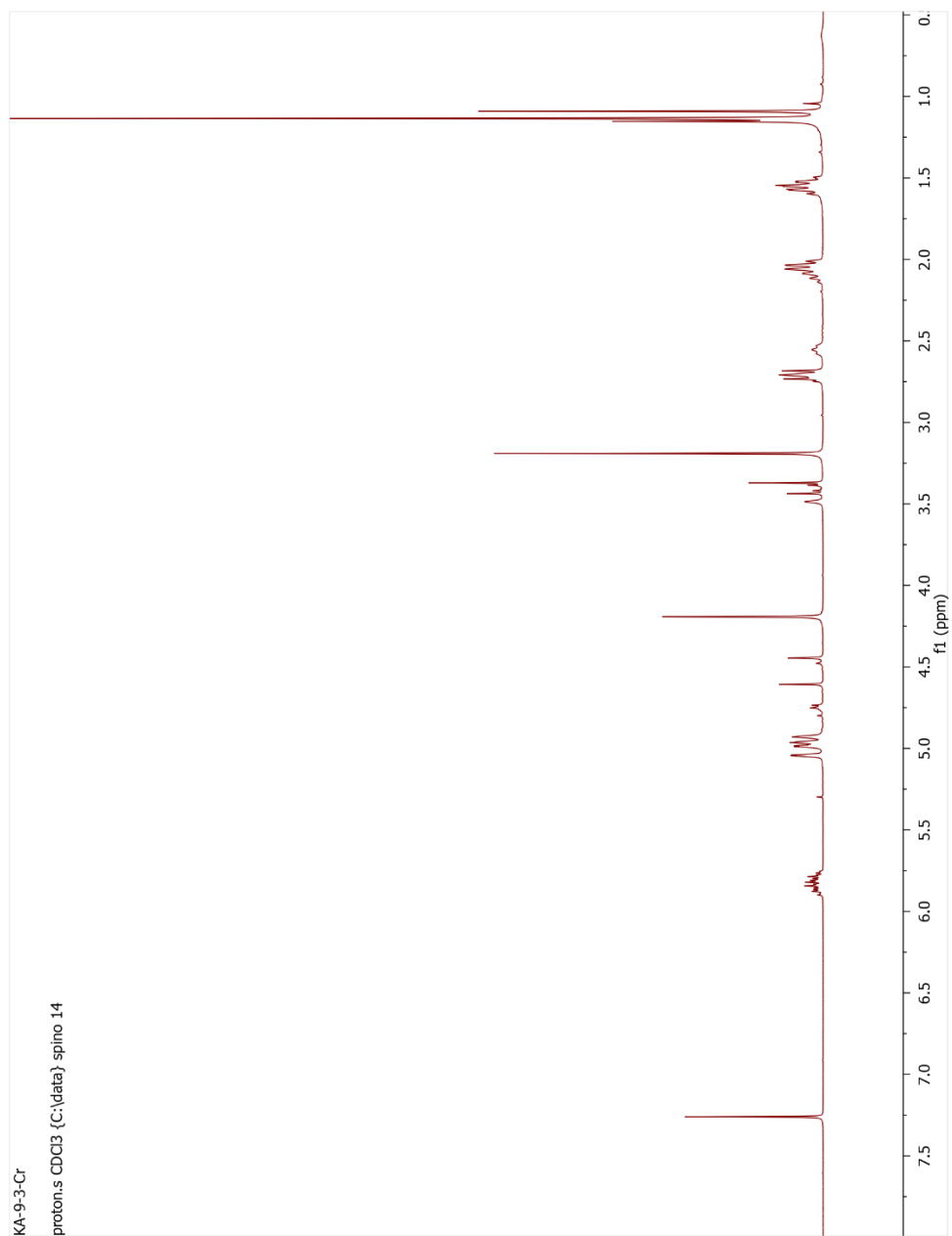
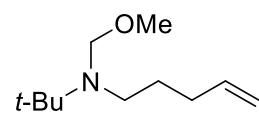


*N*-*t*-Butyl-*N*-phenylthiomethyl-*N*-(4-penten-1-yl)amine (2.82)

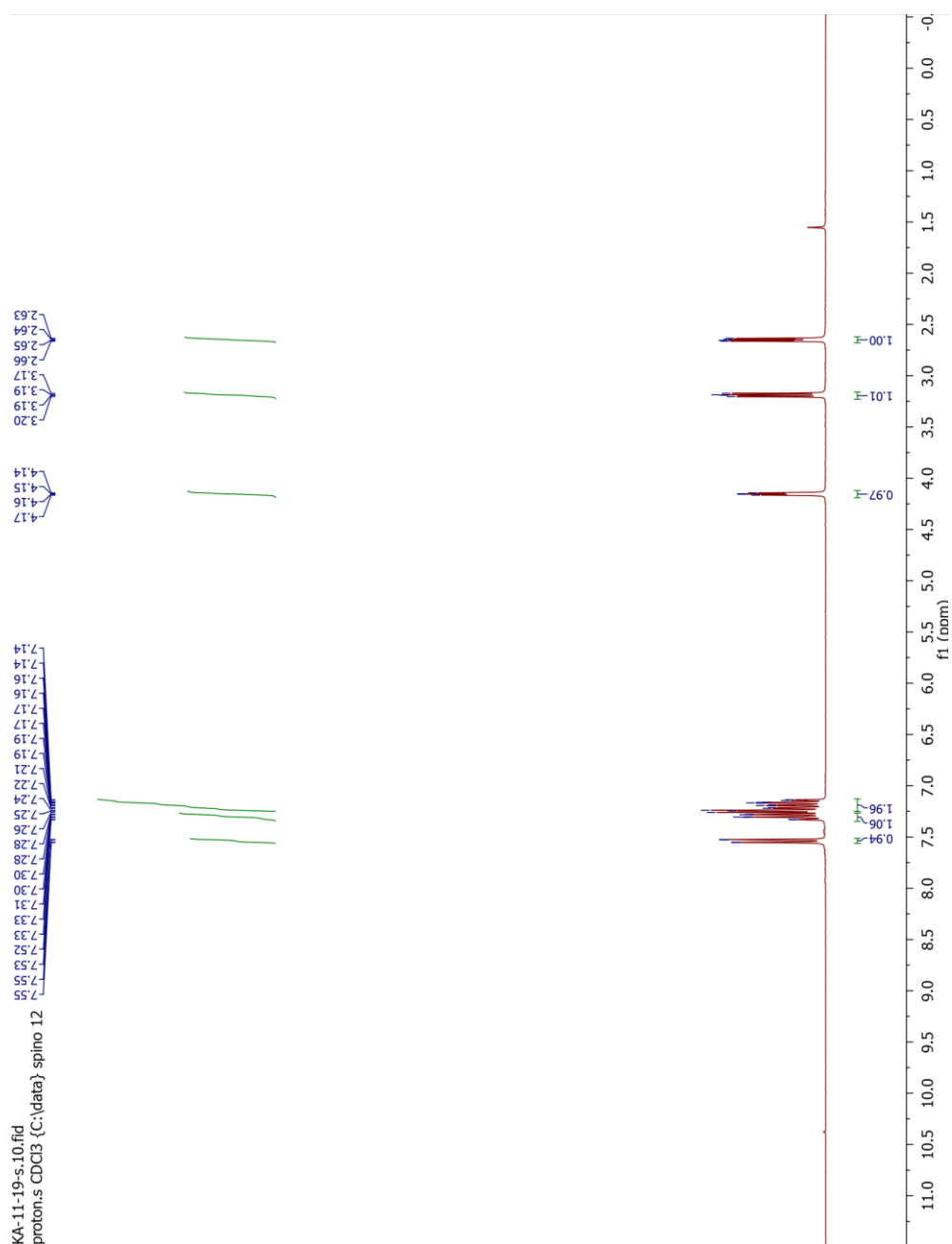
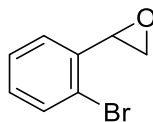




*N*-*t*-Butyl-*N*-methoxymethyl-*N*-(4-penten-1-yl)amine (2.83)



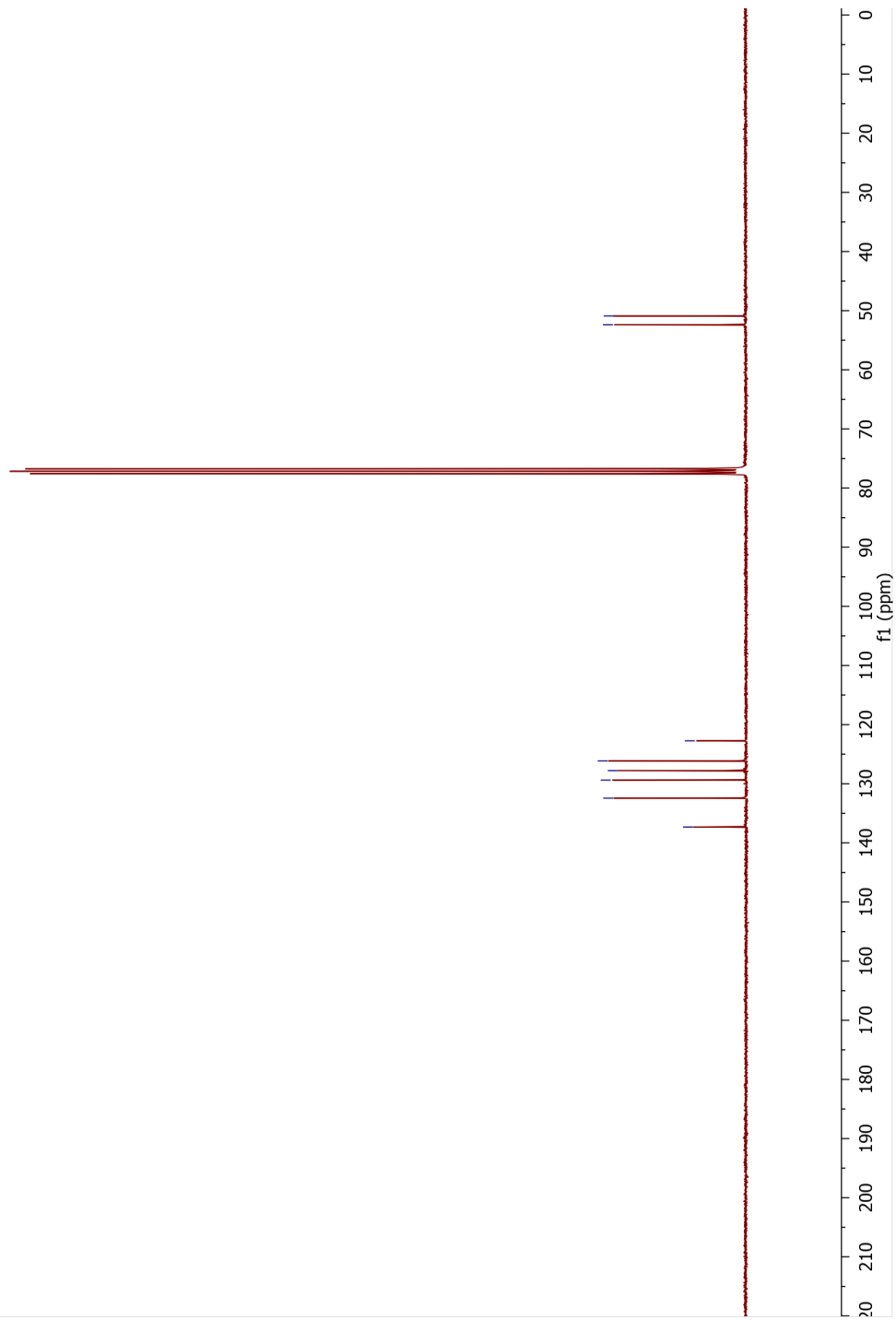
**1-Bromophen-2-yloxirane (3.30)**



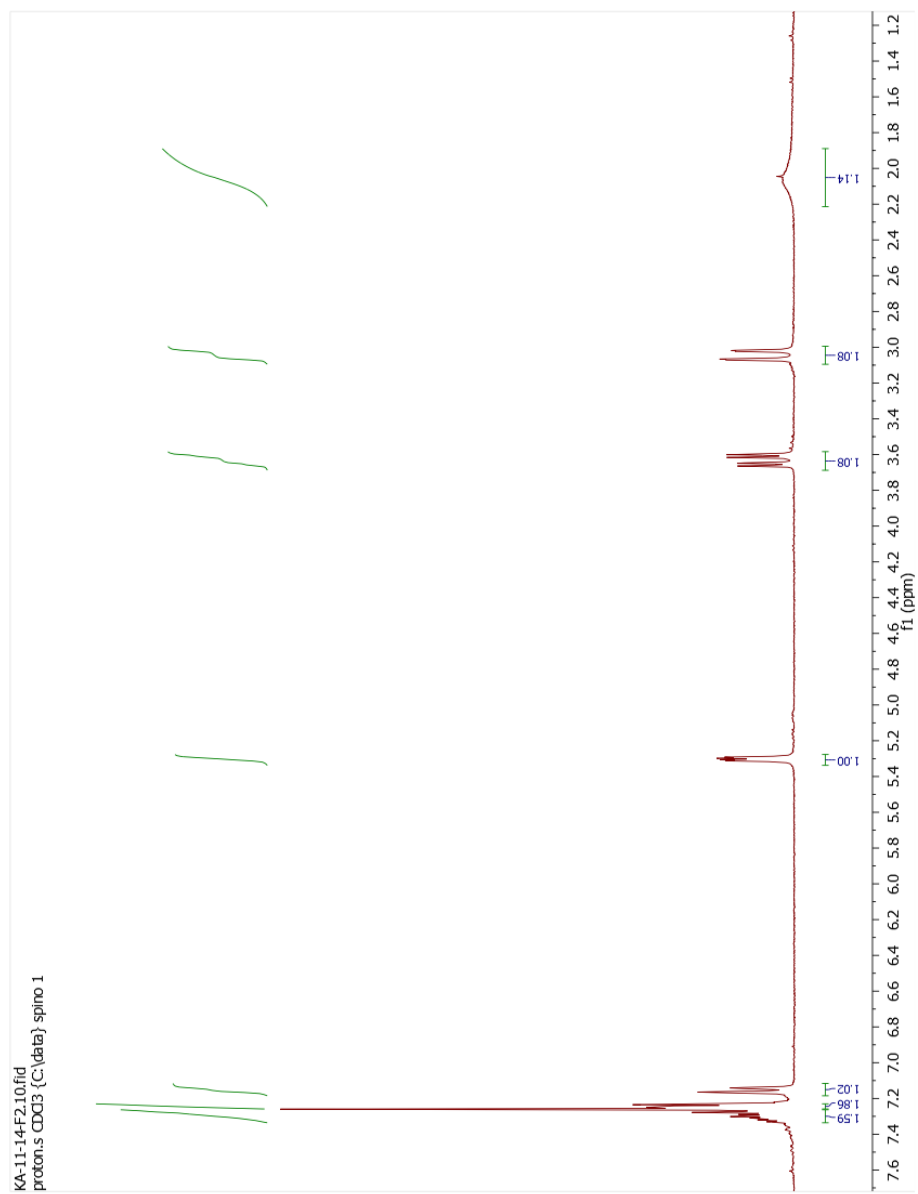
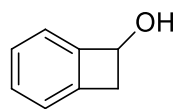
KA-11-19-sc.11.fid  
carbon.s CDCl3 {C:\data} spino 20

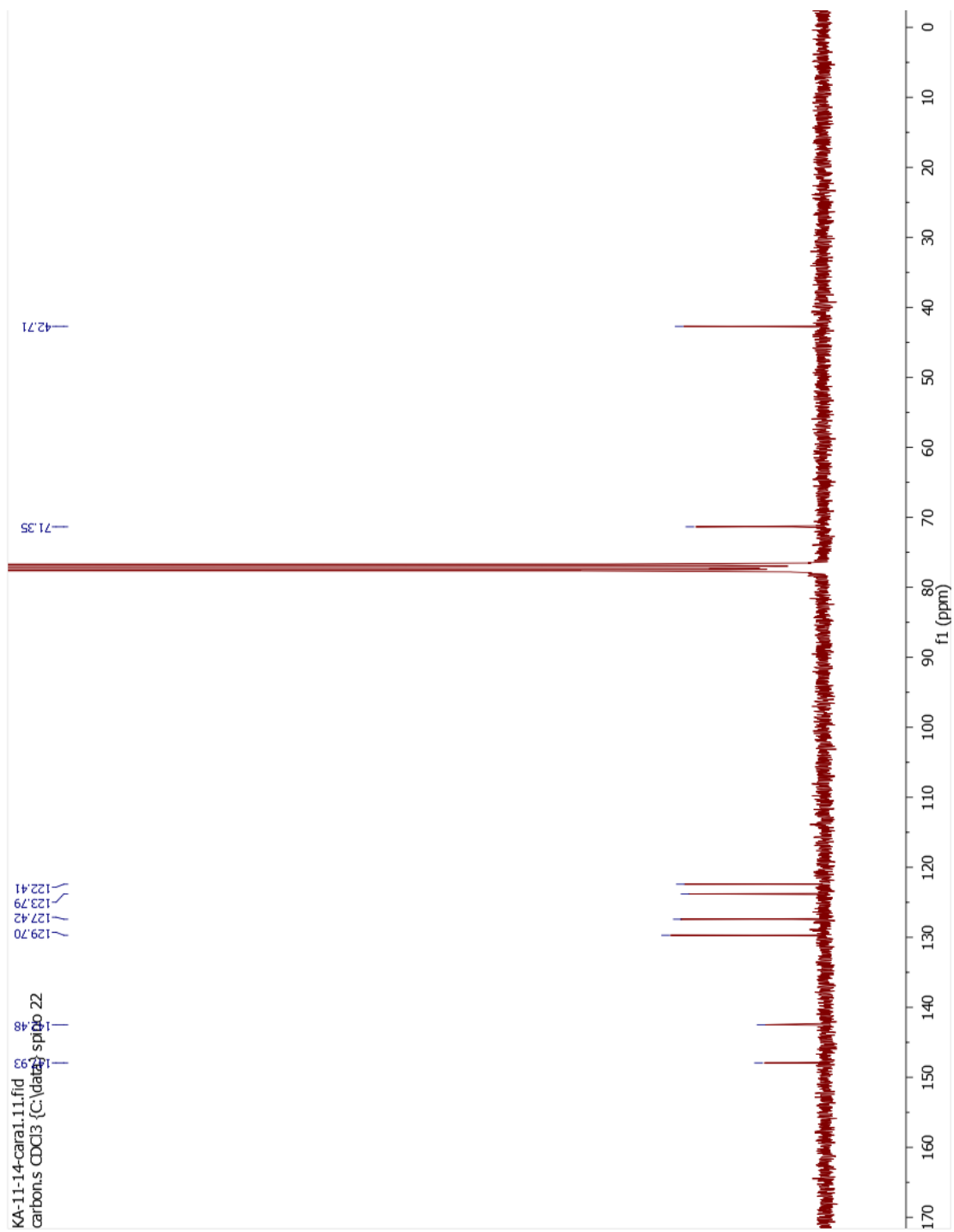
137.32  
132.44  
129.38  
127.78  
126.15  
122.75

52.39  
50.90



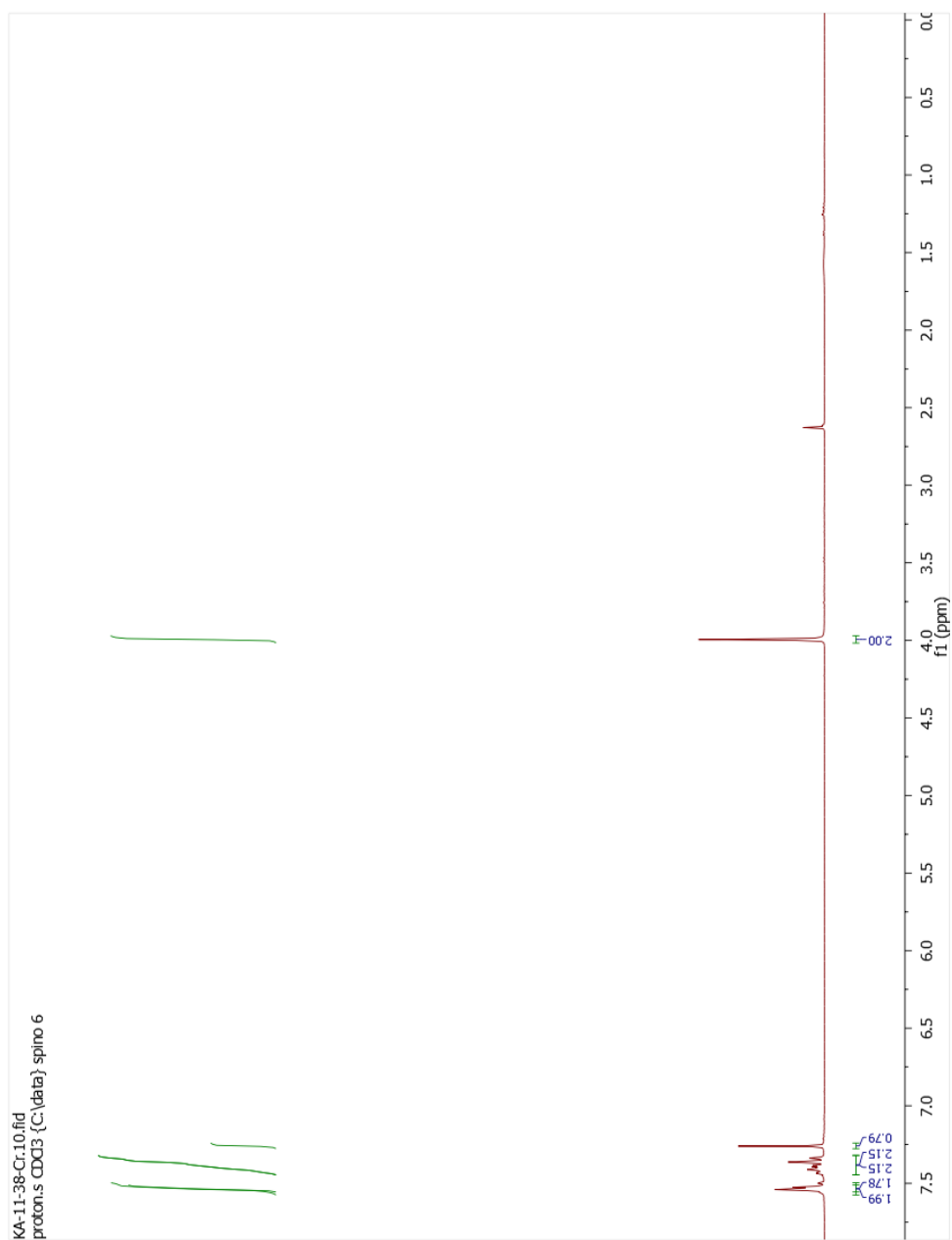
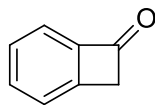
**1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-ol (3.31)**



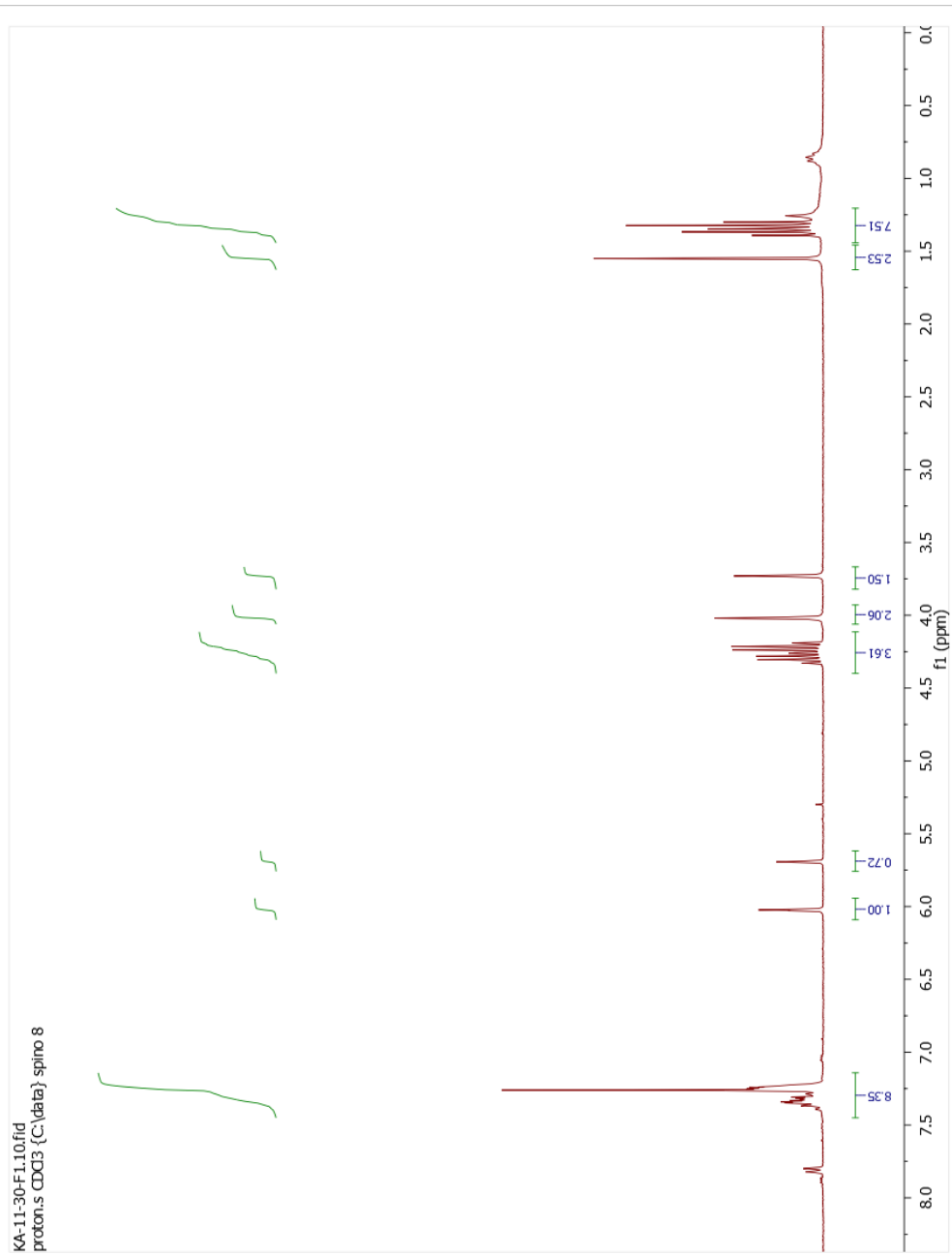
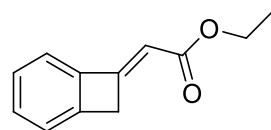




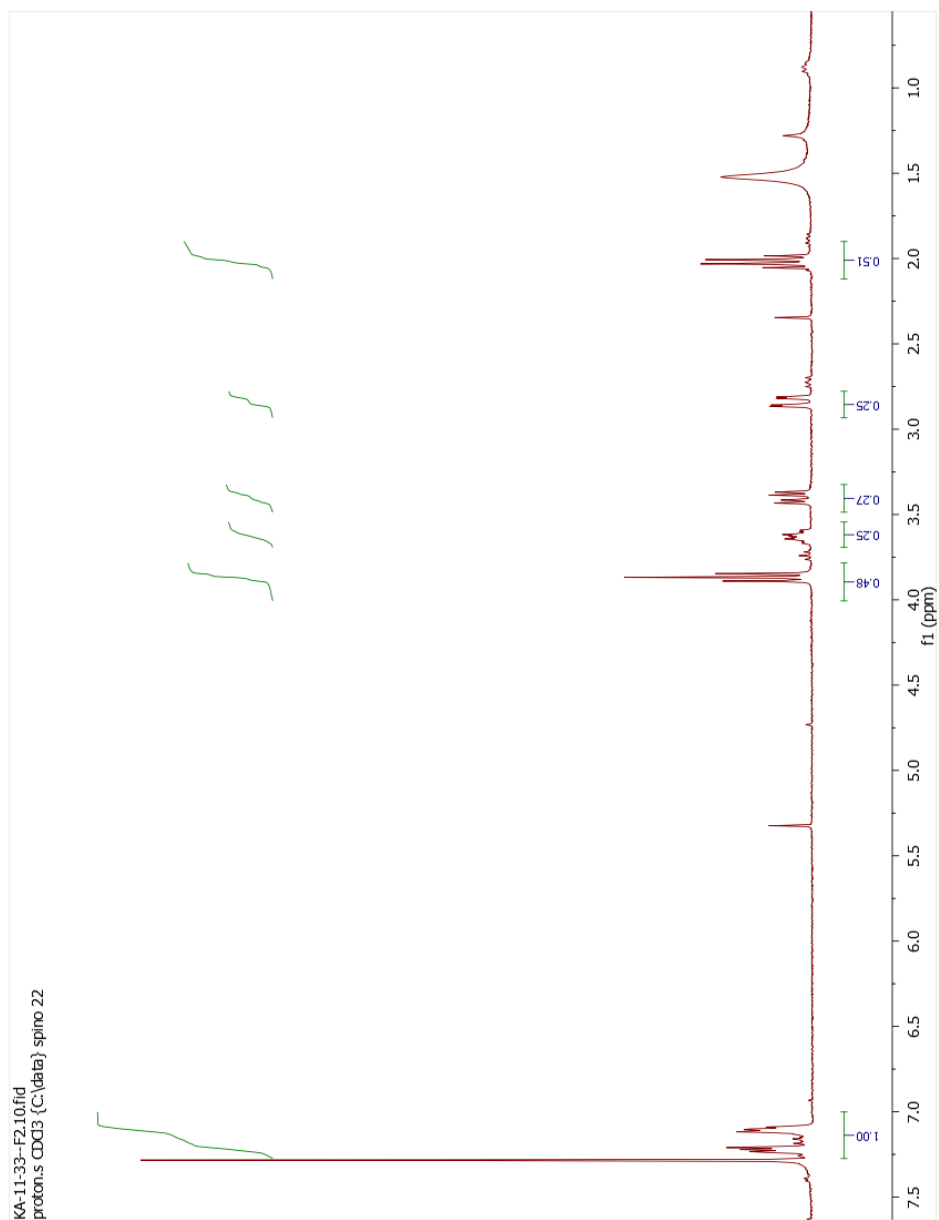
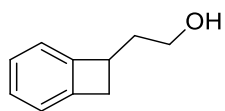
***Benzocyclobuten-1(2H)-one (3.32)***

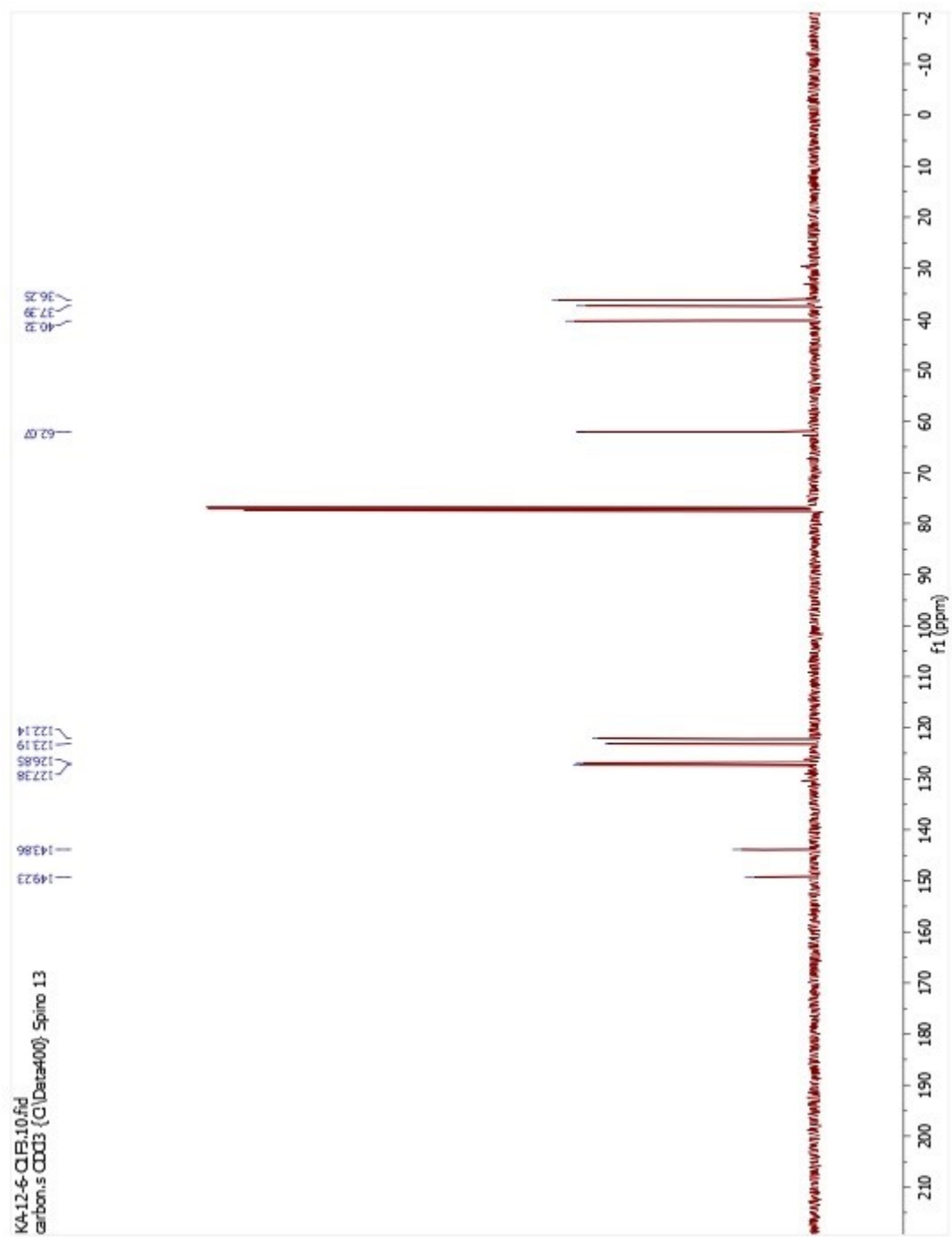


**(E)-Ethyl 2-(benzocyclobuten-1(2H)-ylidene)acetate (3.33)**

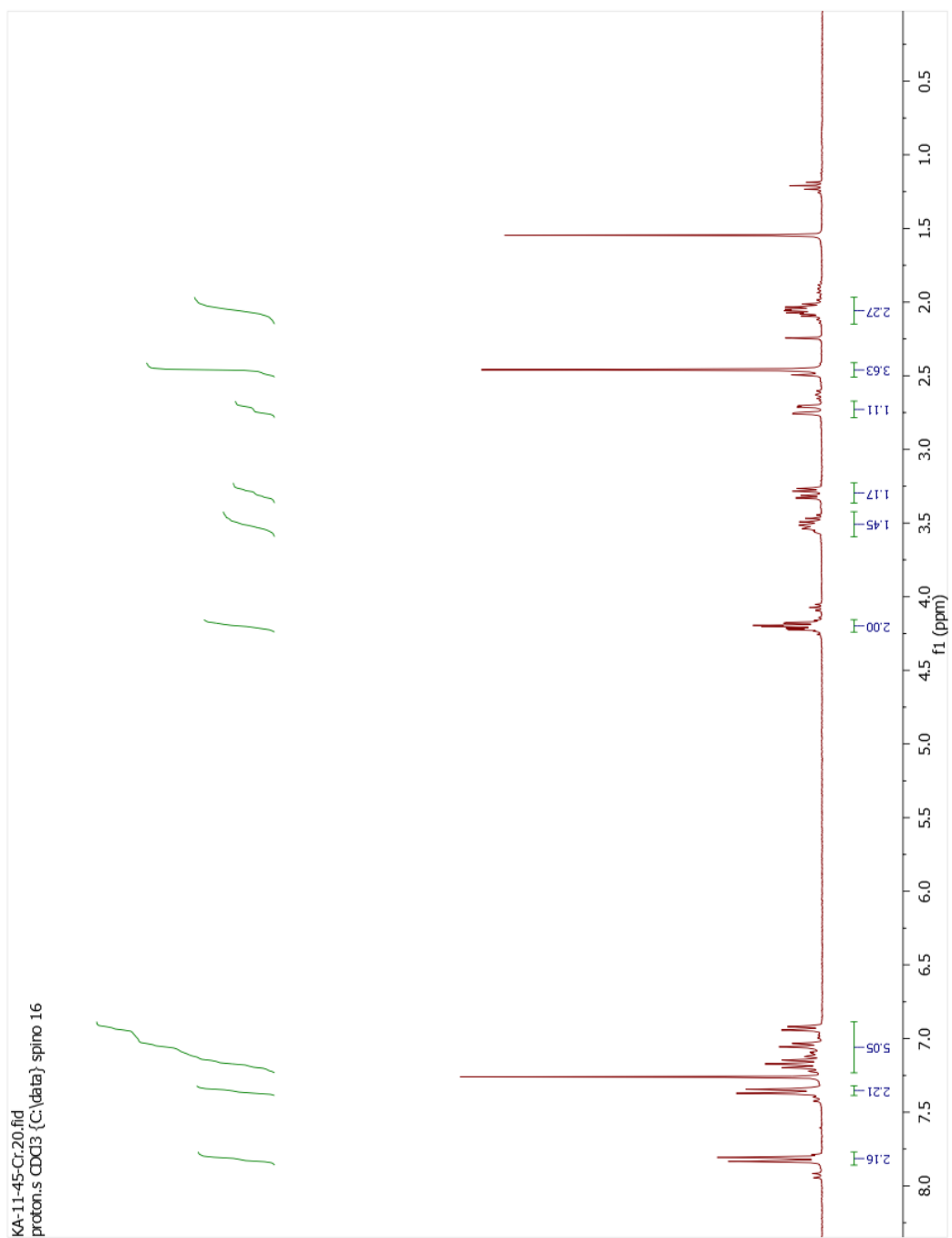
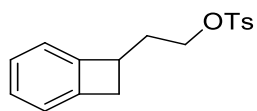


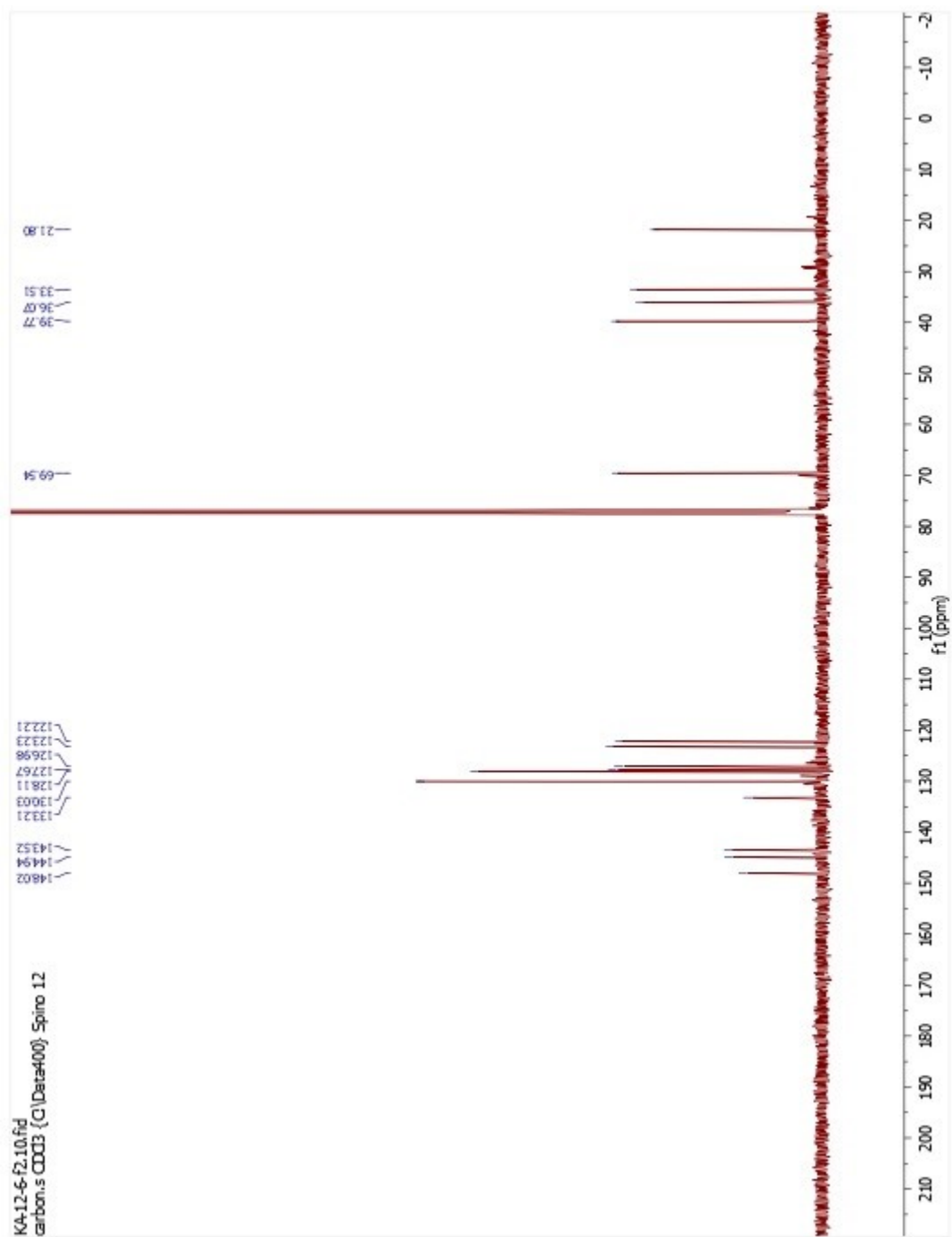
**2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethanol (3.34)**



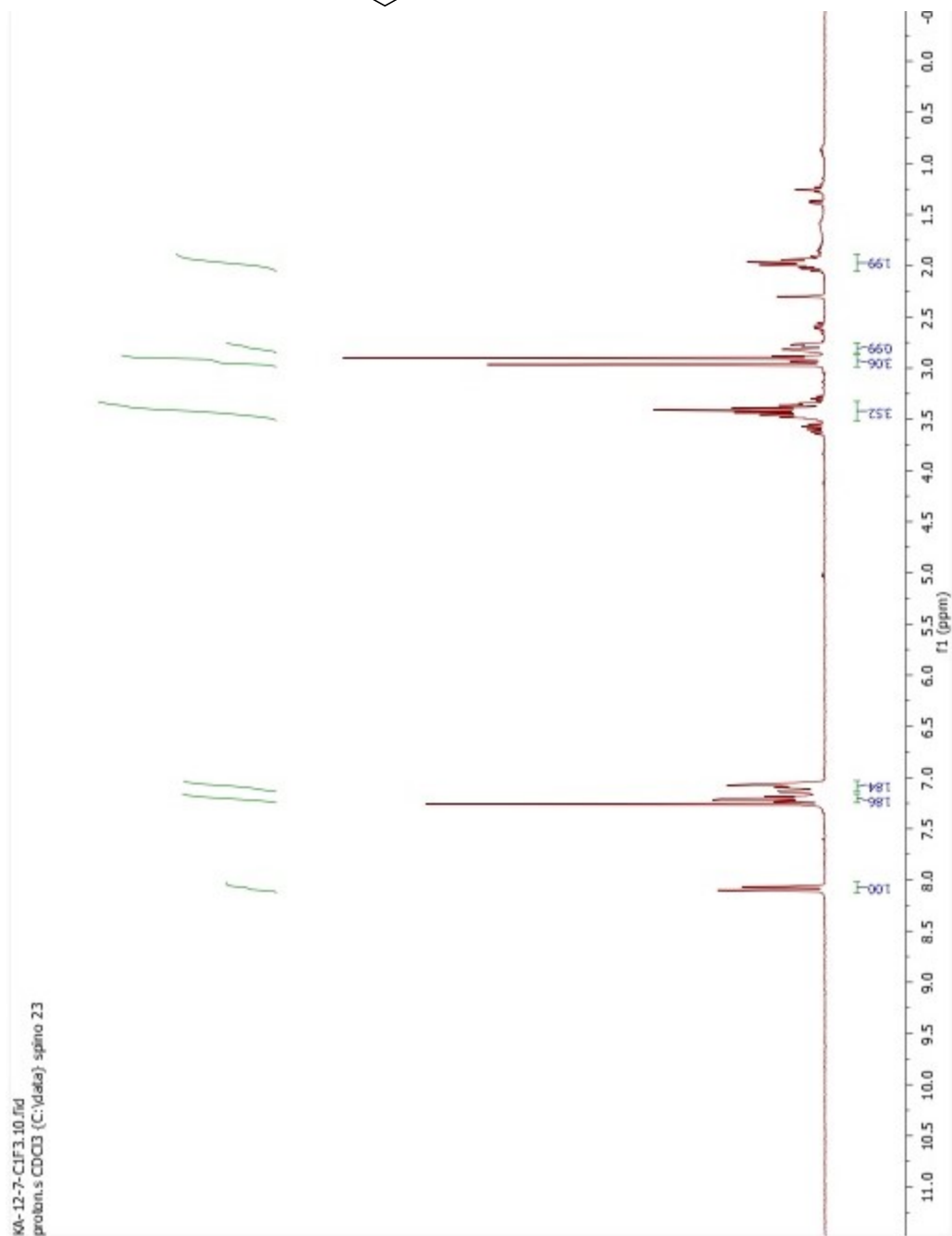
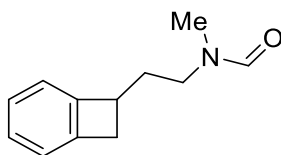


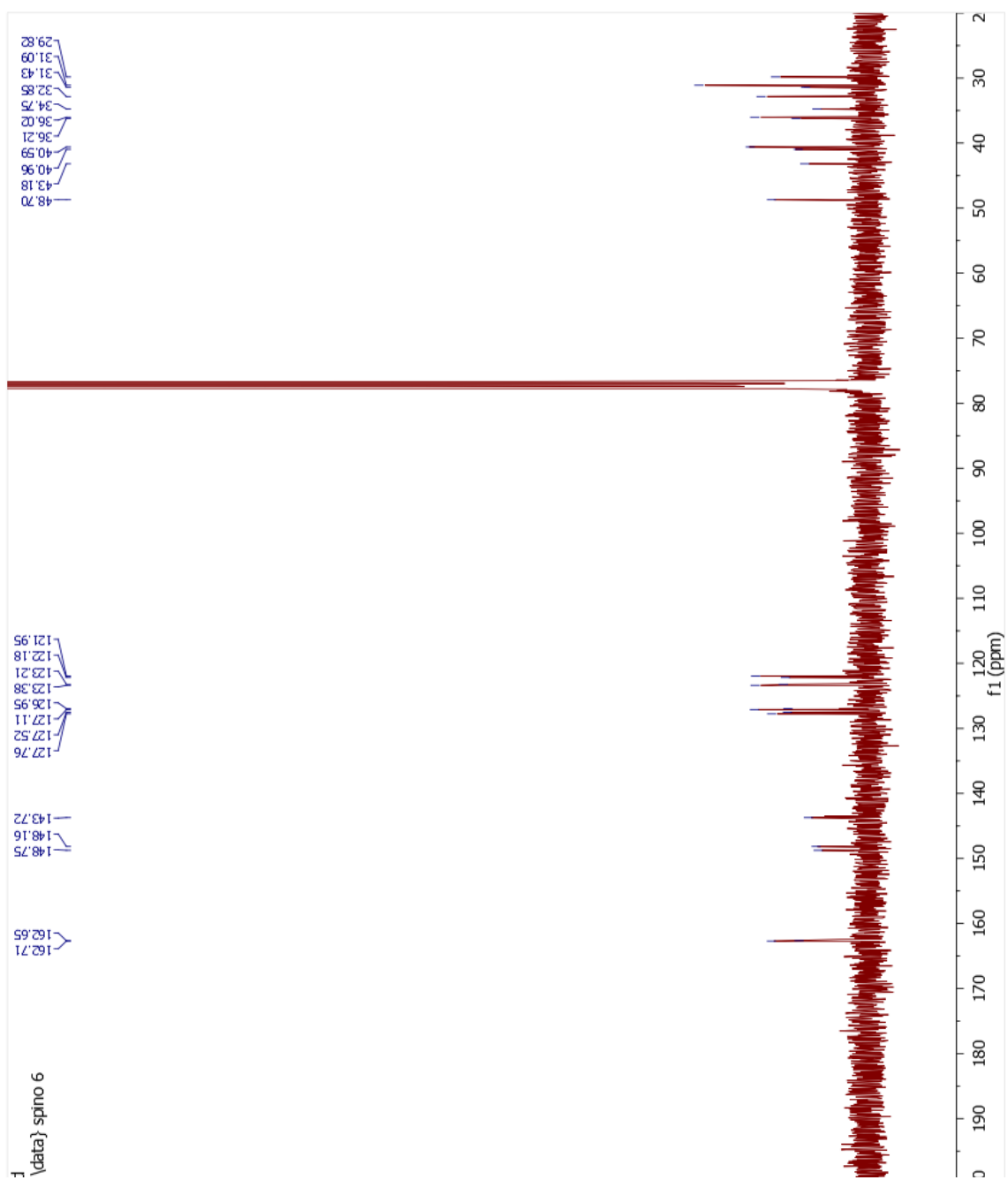
**2-(1,2-Dihydrobenzocyclobuten-1-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (3.35)**





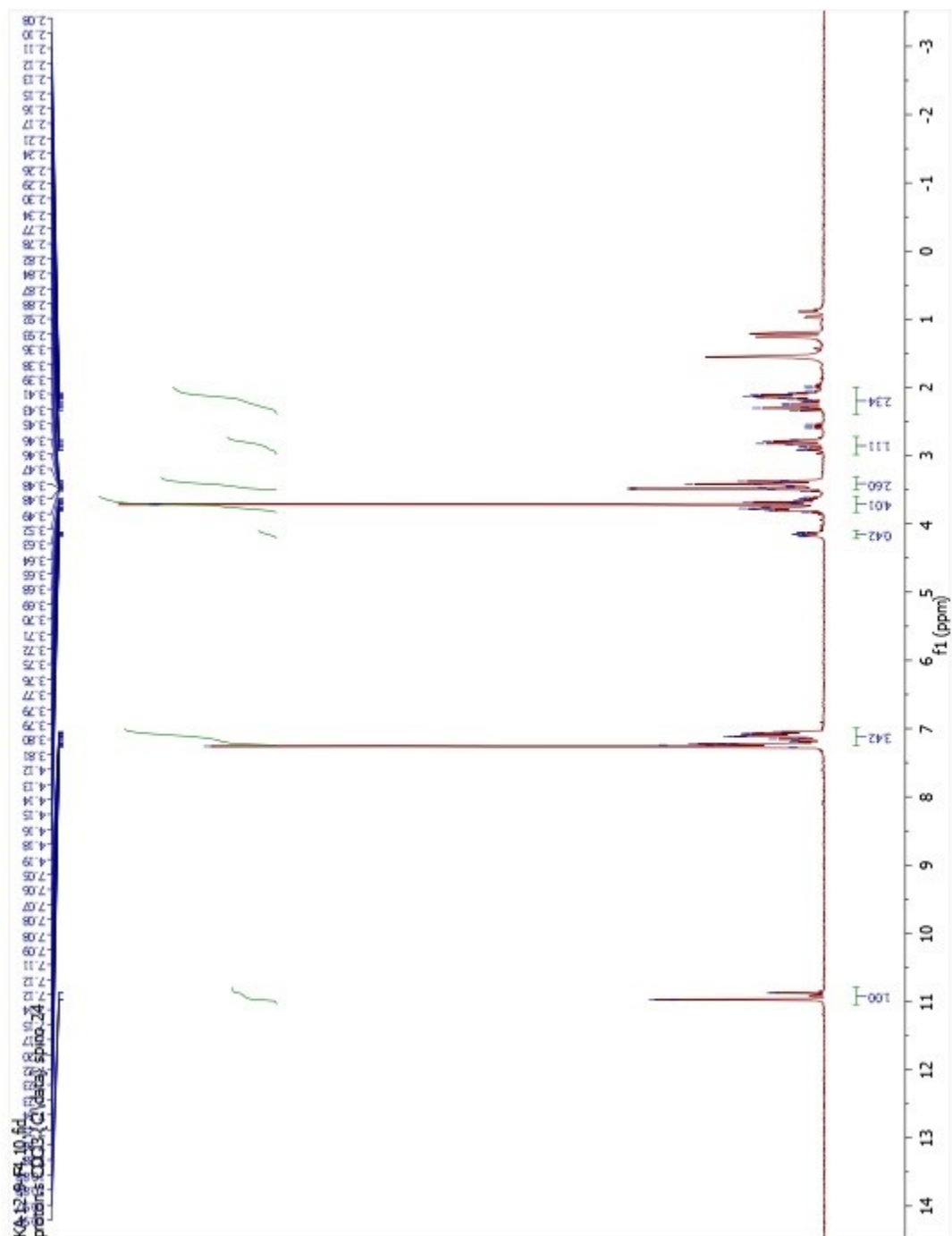
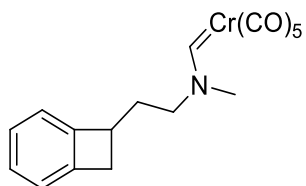
*N*-Methyl-*N*-2-(benzocyclobutanyl)ethan-1-ylformamide (3.36)

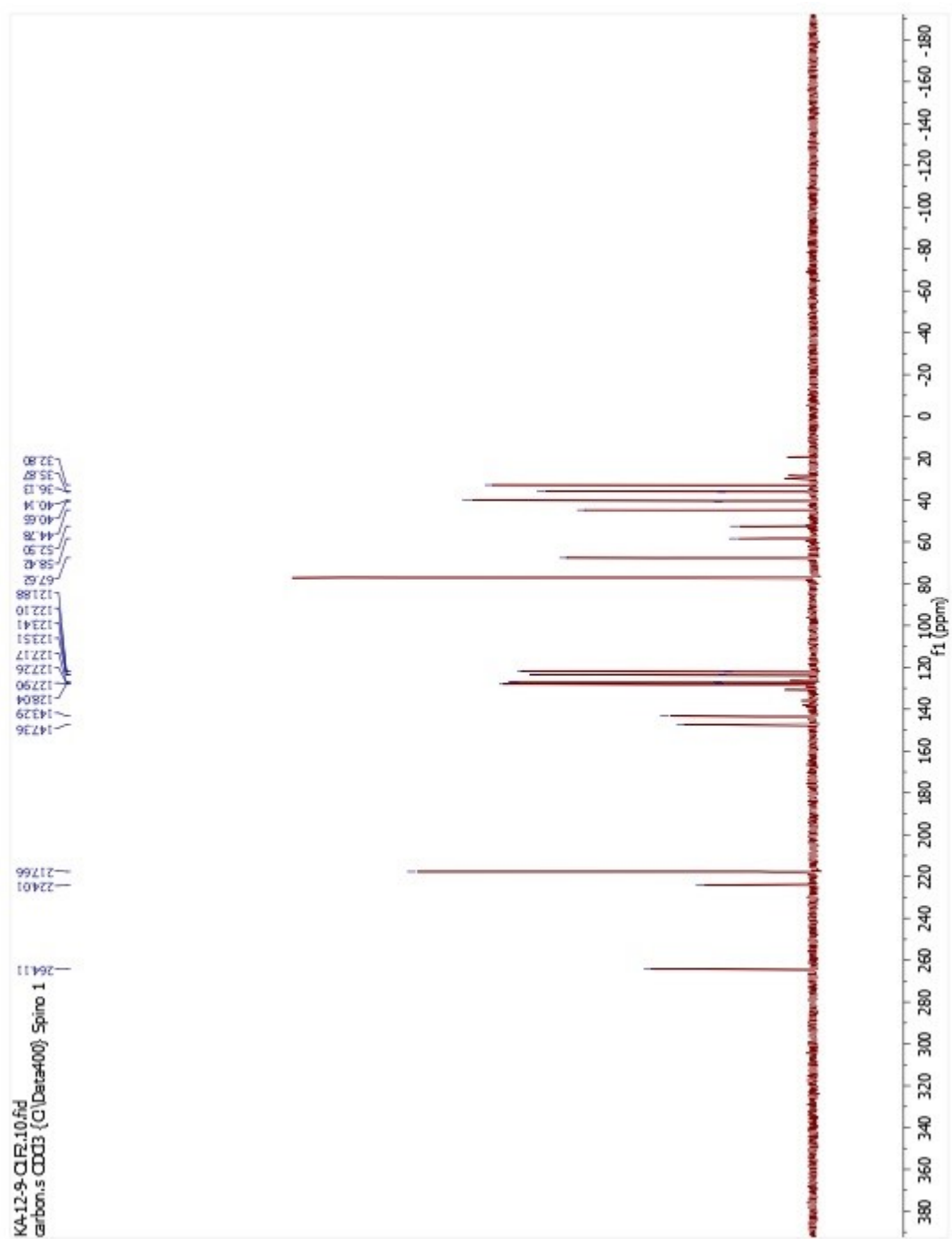




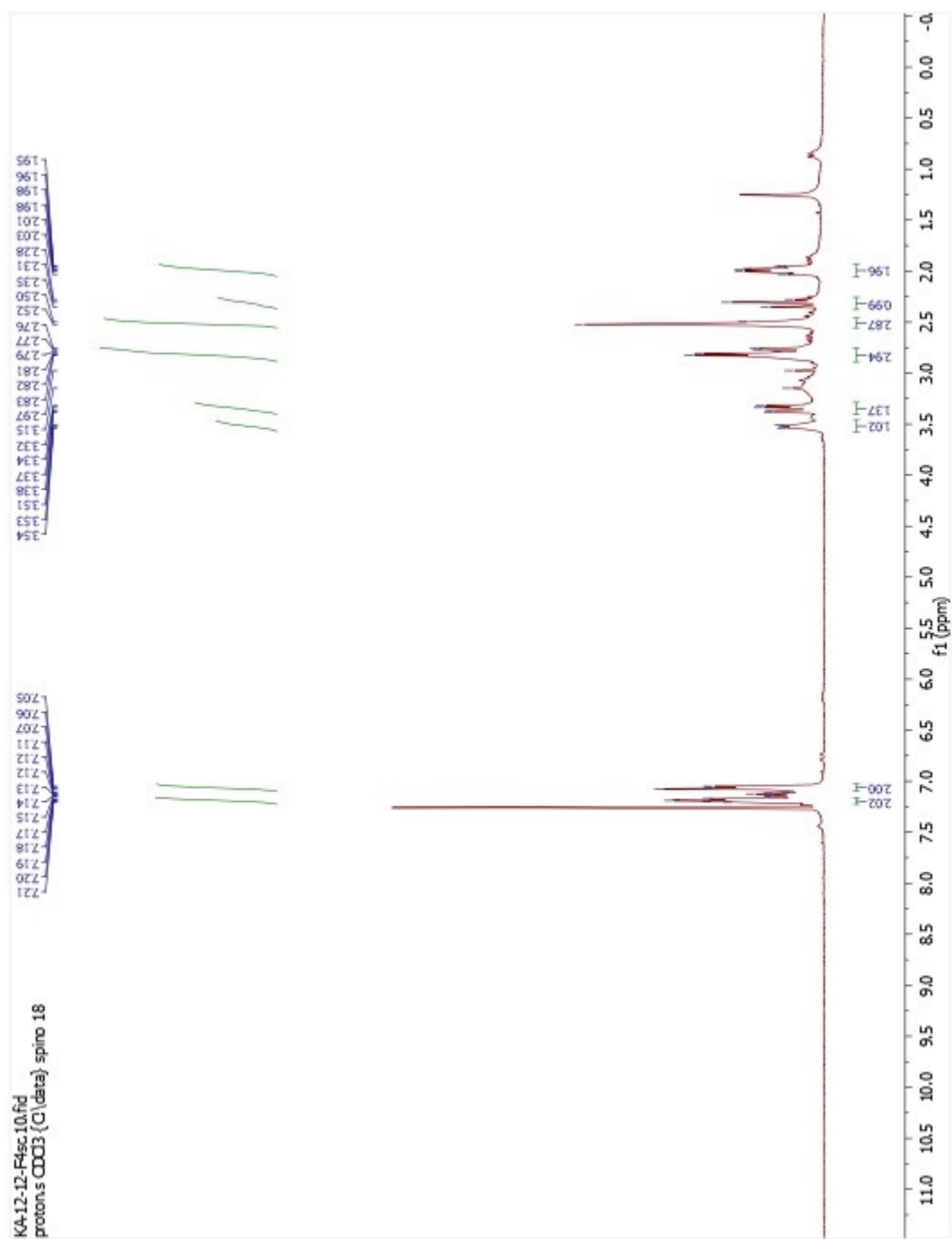
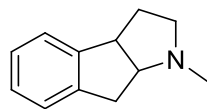


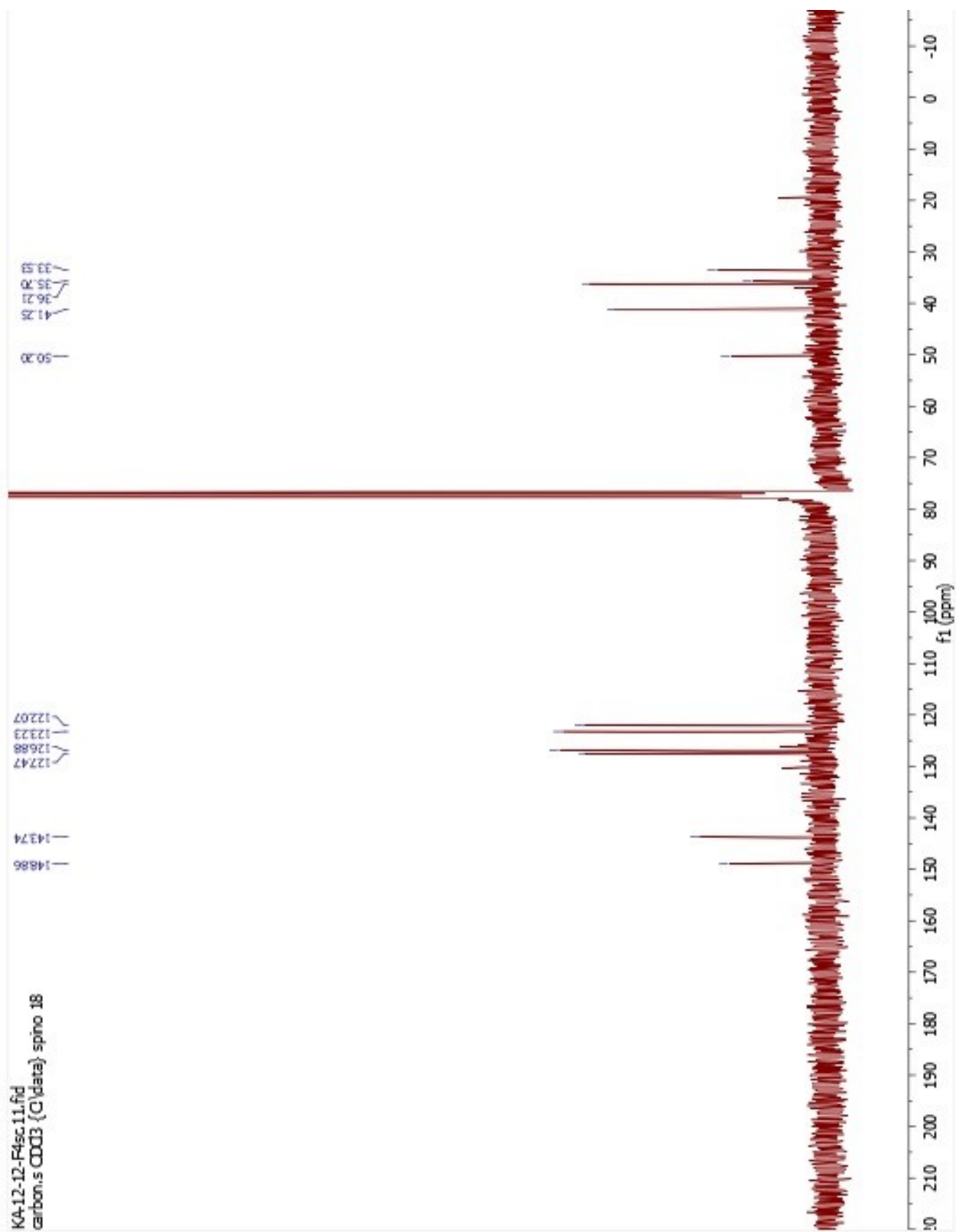
***(E)*-Pentacarbonyl[(*N*-(2-(1,2-dihydrocyclobutabenz-1-yl)ethyl)-*N*-methyl)amino)methylene]chromium(0) (3.22)**



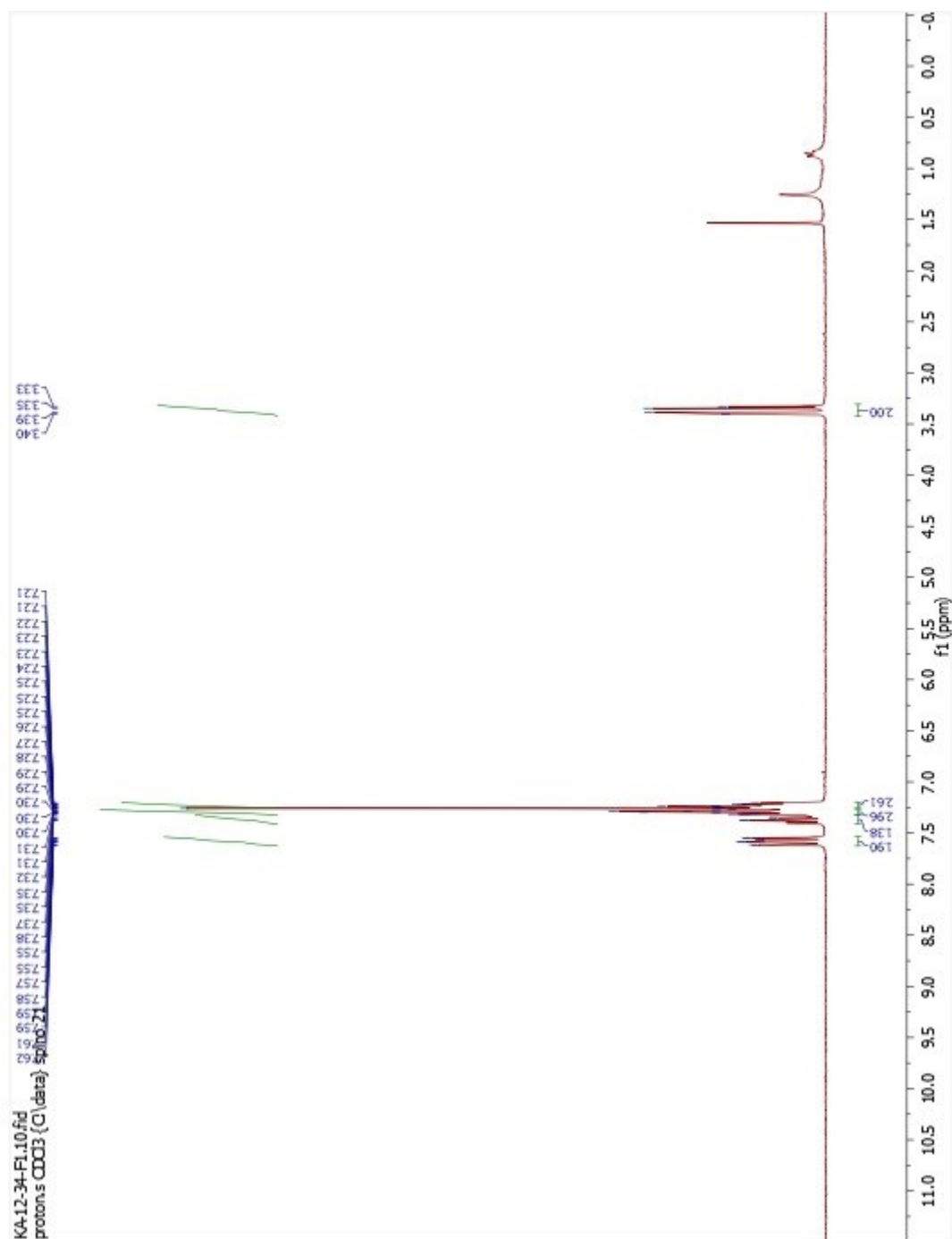
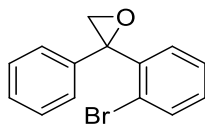


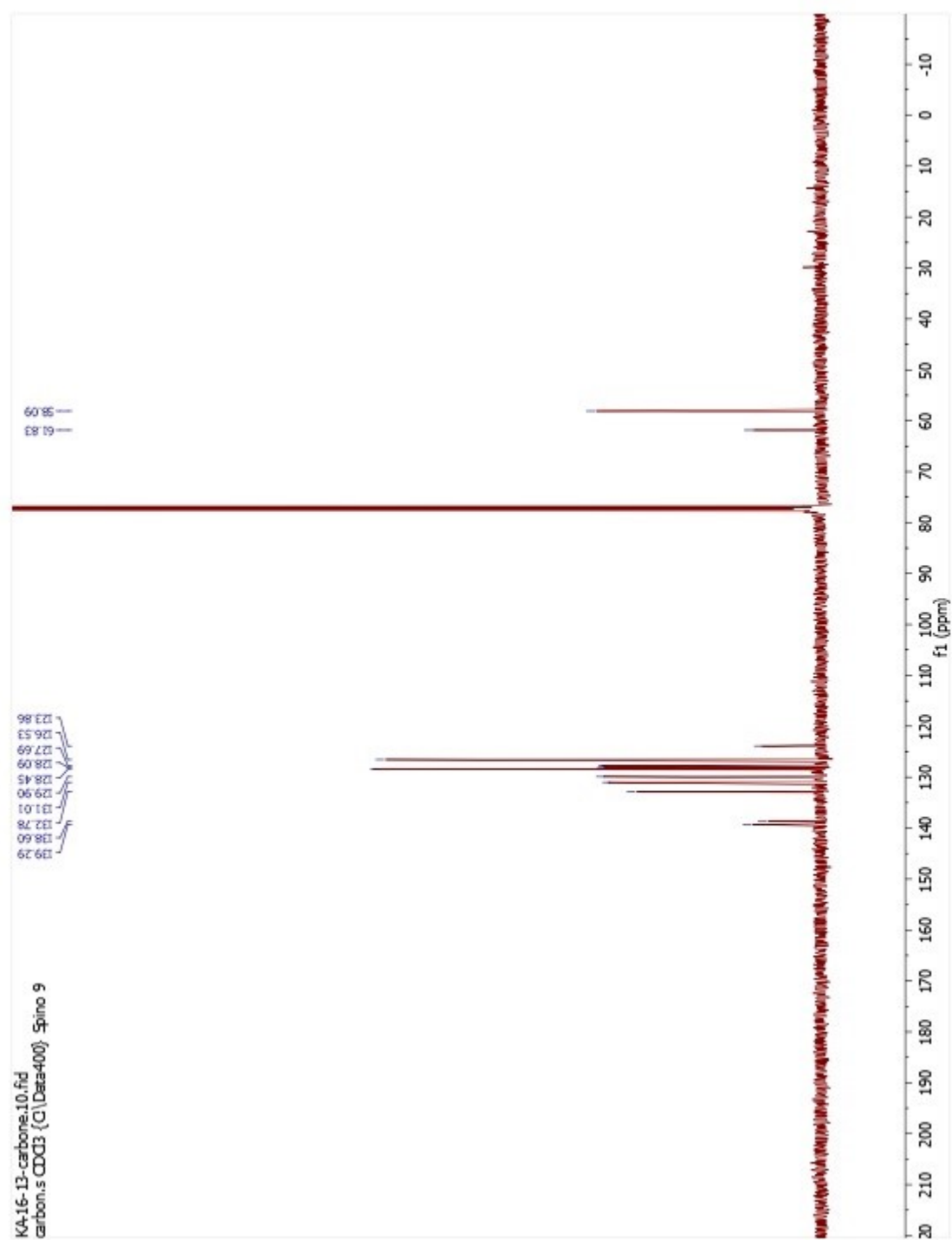
**1-Methyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydroindeno[2,1-b]pyrrole (3.24)**



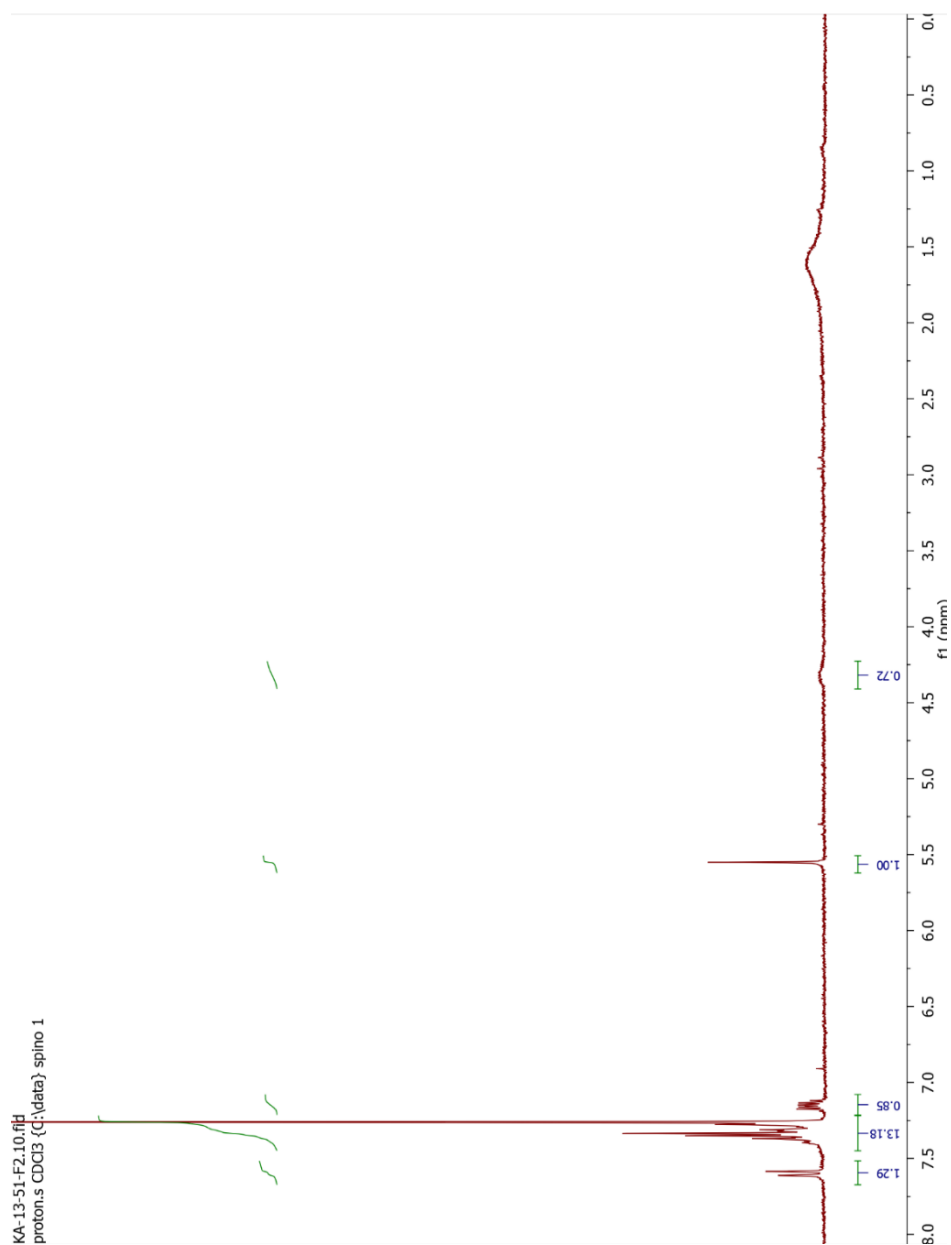
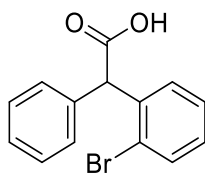


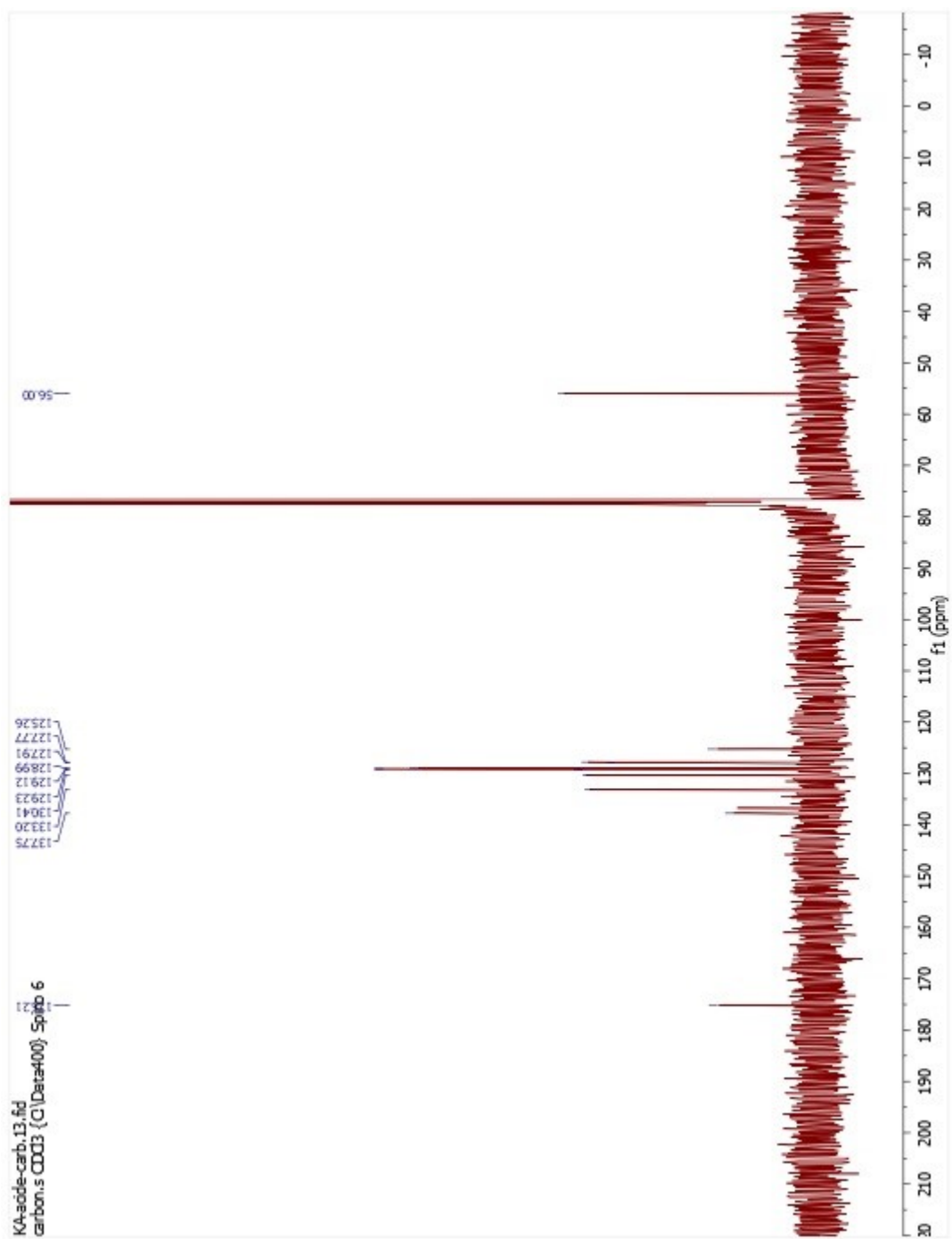
**2-(2-Bromophenyl)-2-phenyloxirane (3.51)**





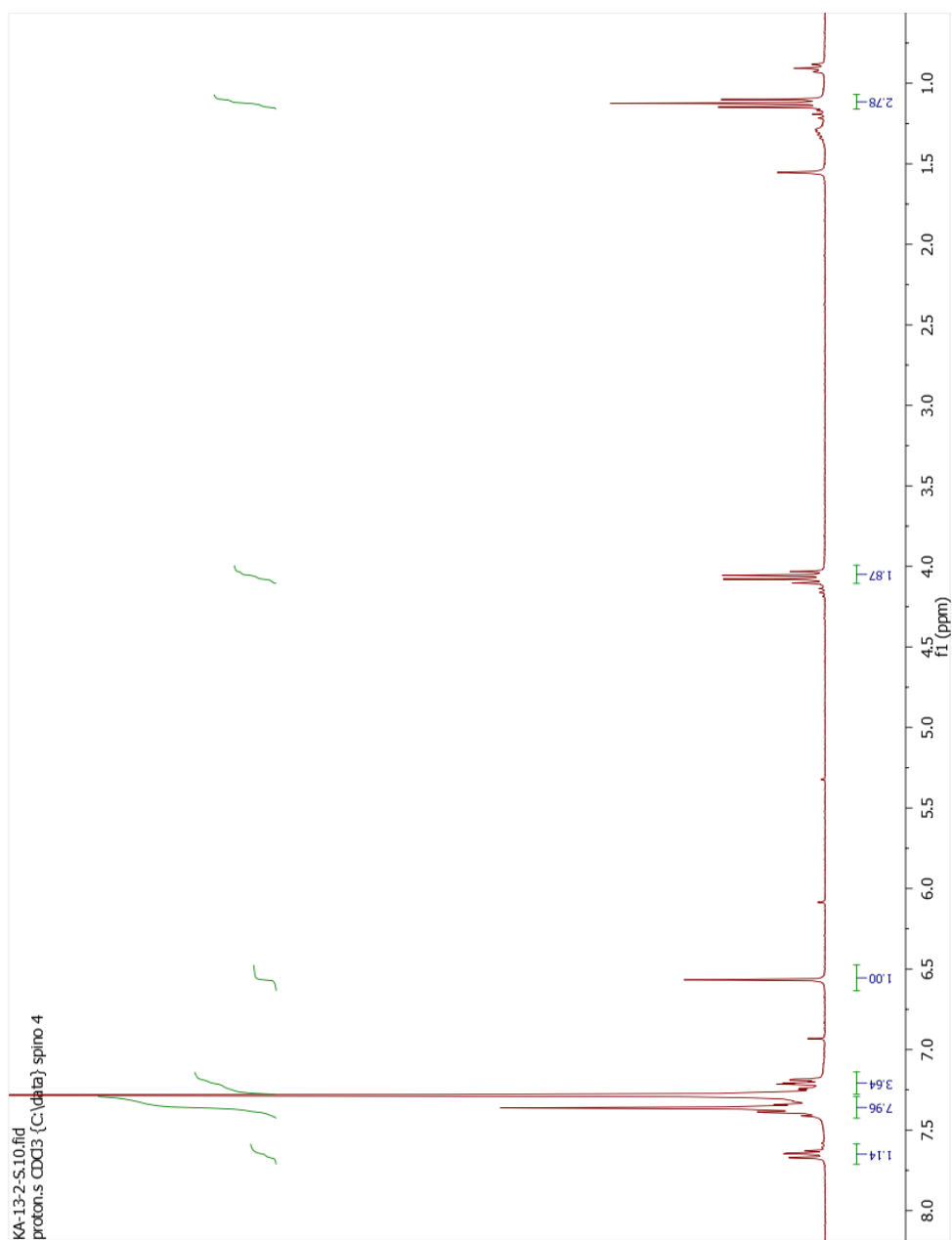
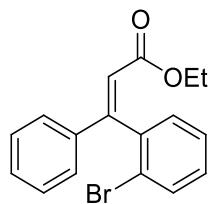
***Phenyl-(2-bromophen-1-yl)acetic acid (3.59)***

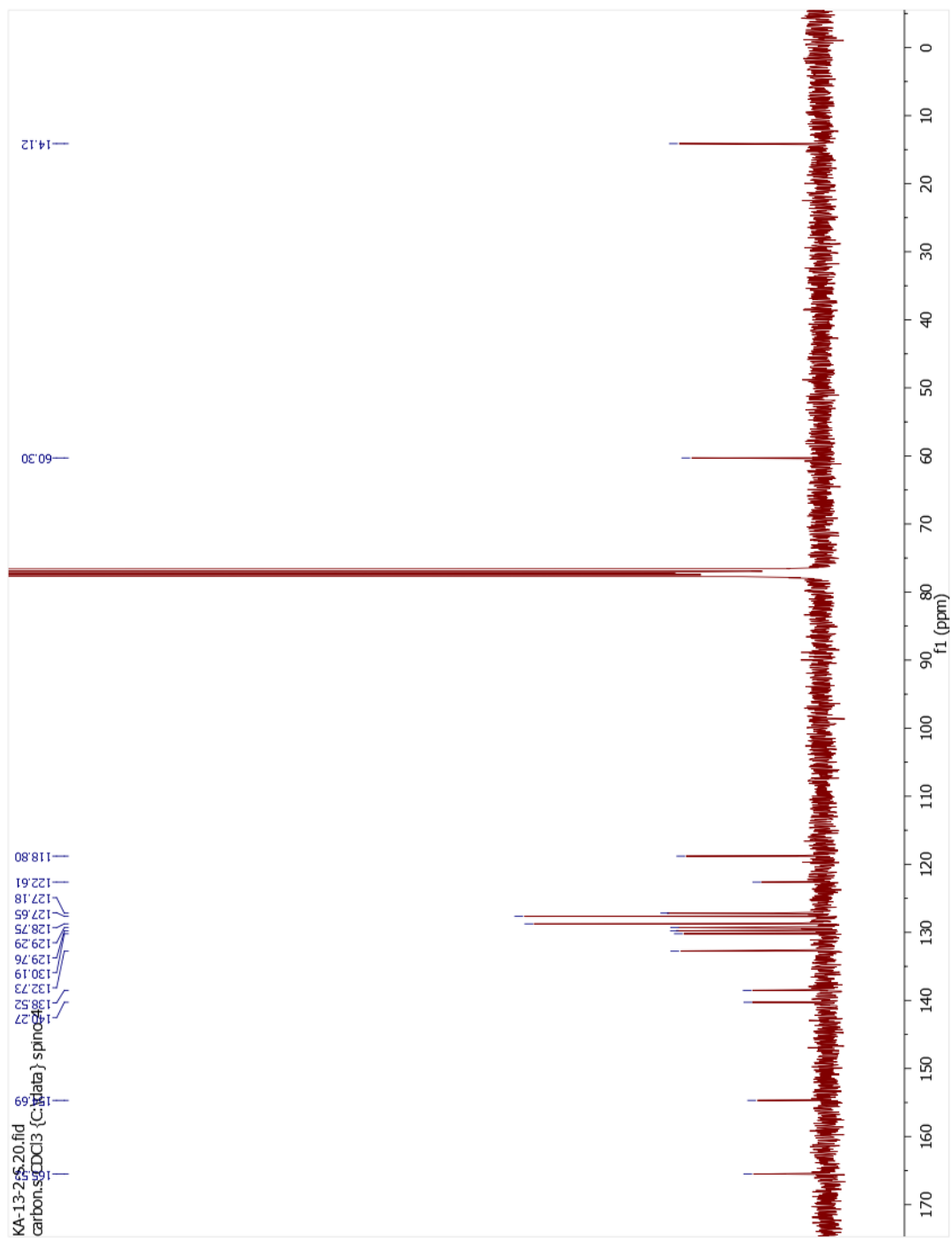




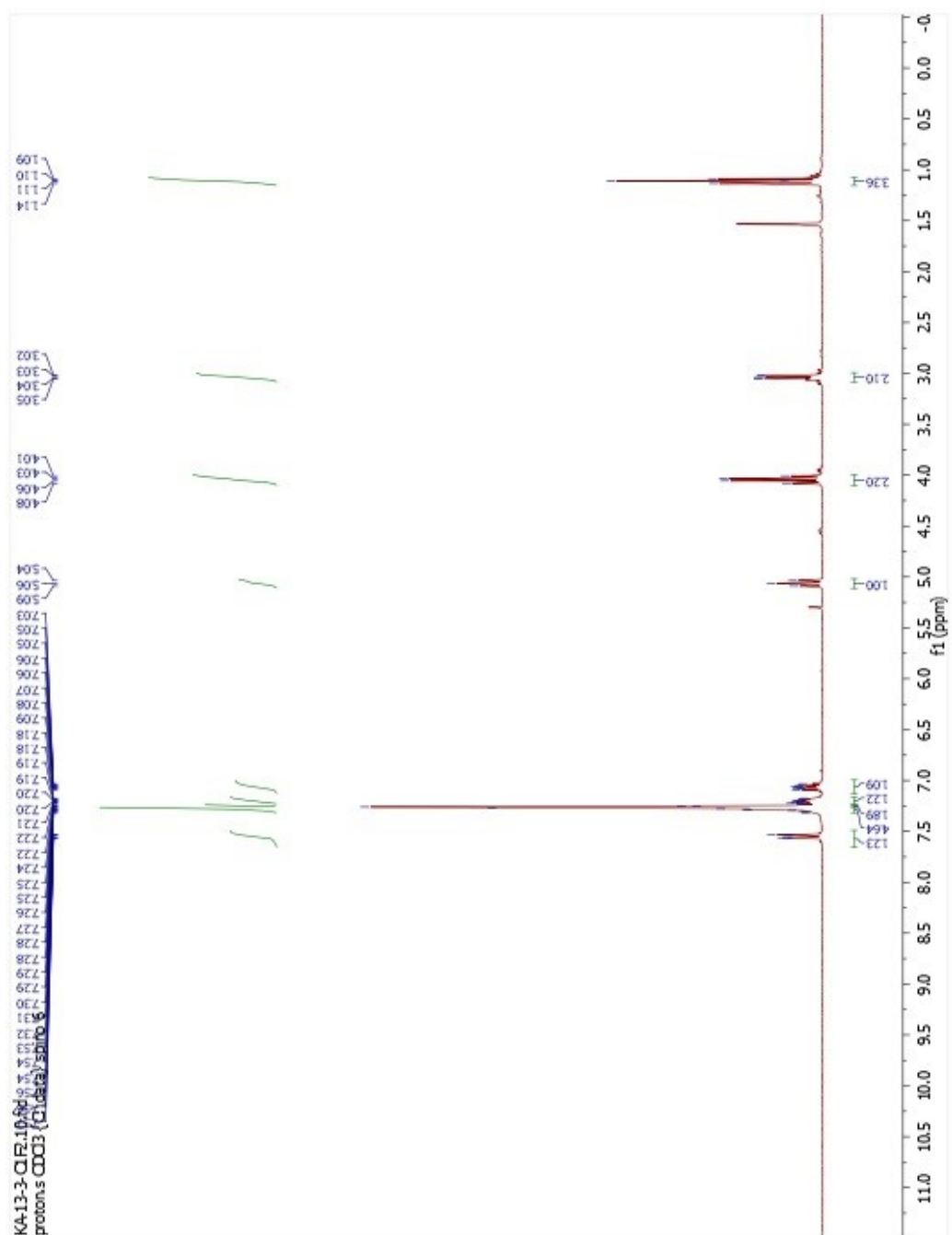
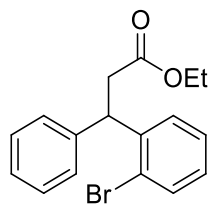


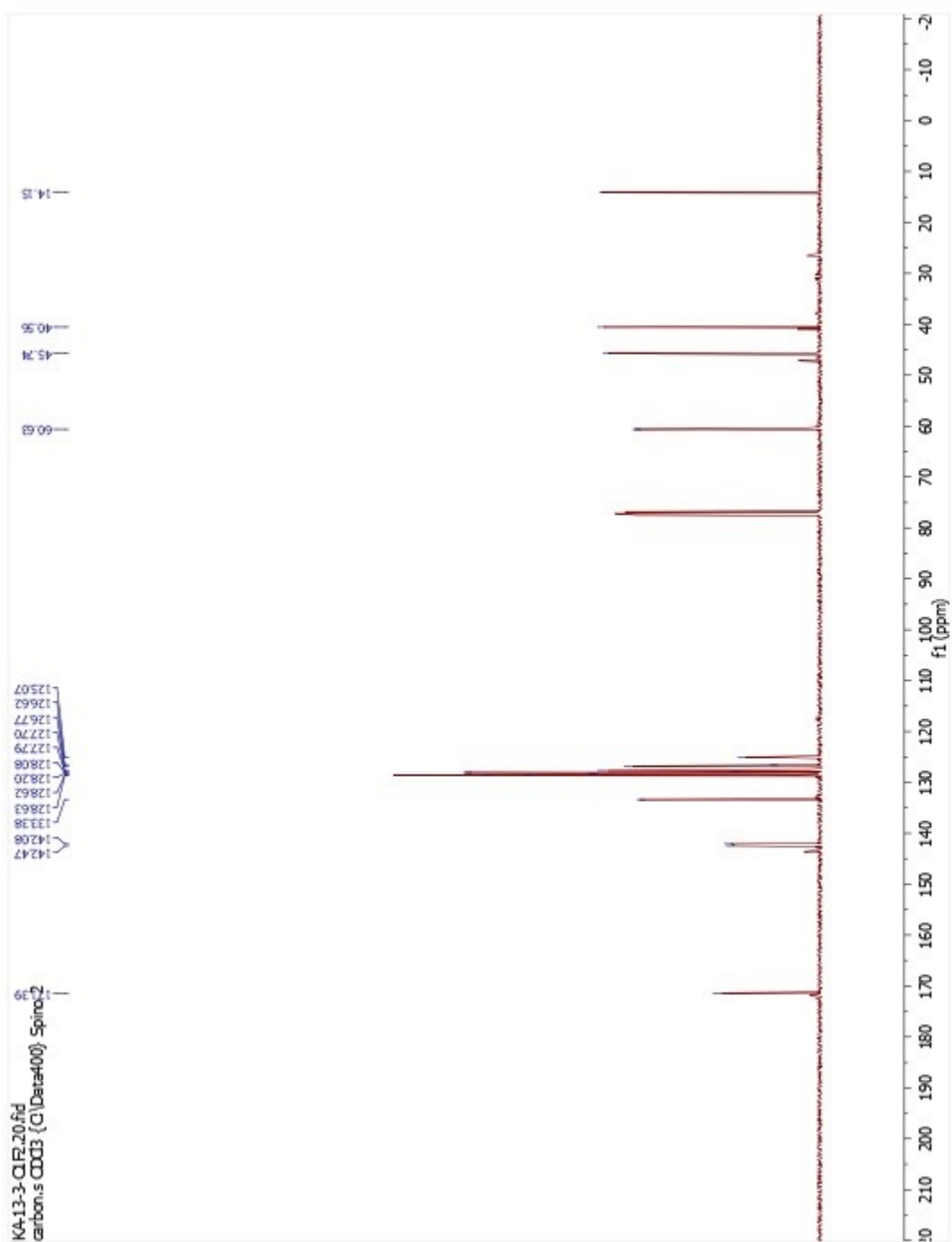
***Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylacrylate (3.73)***



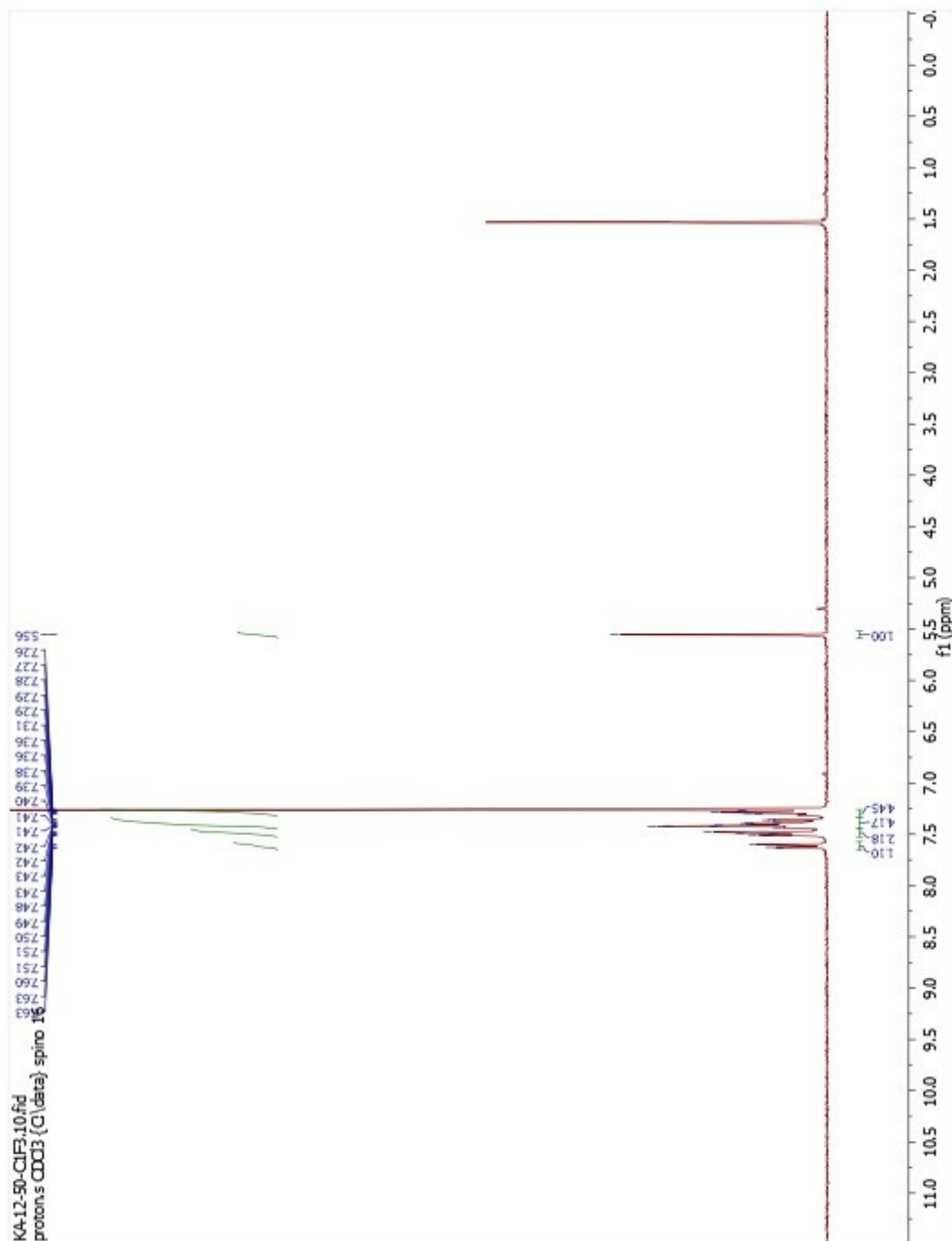
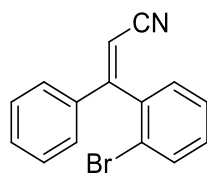


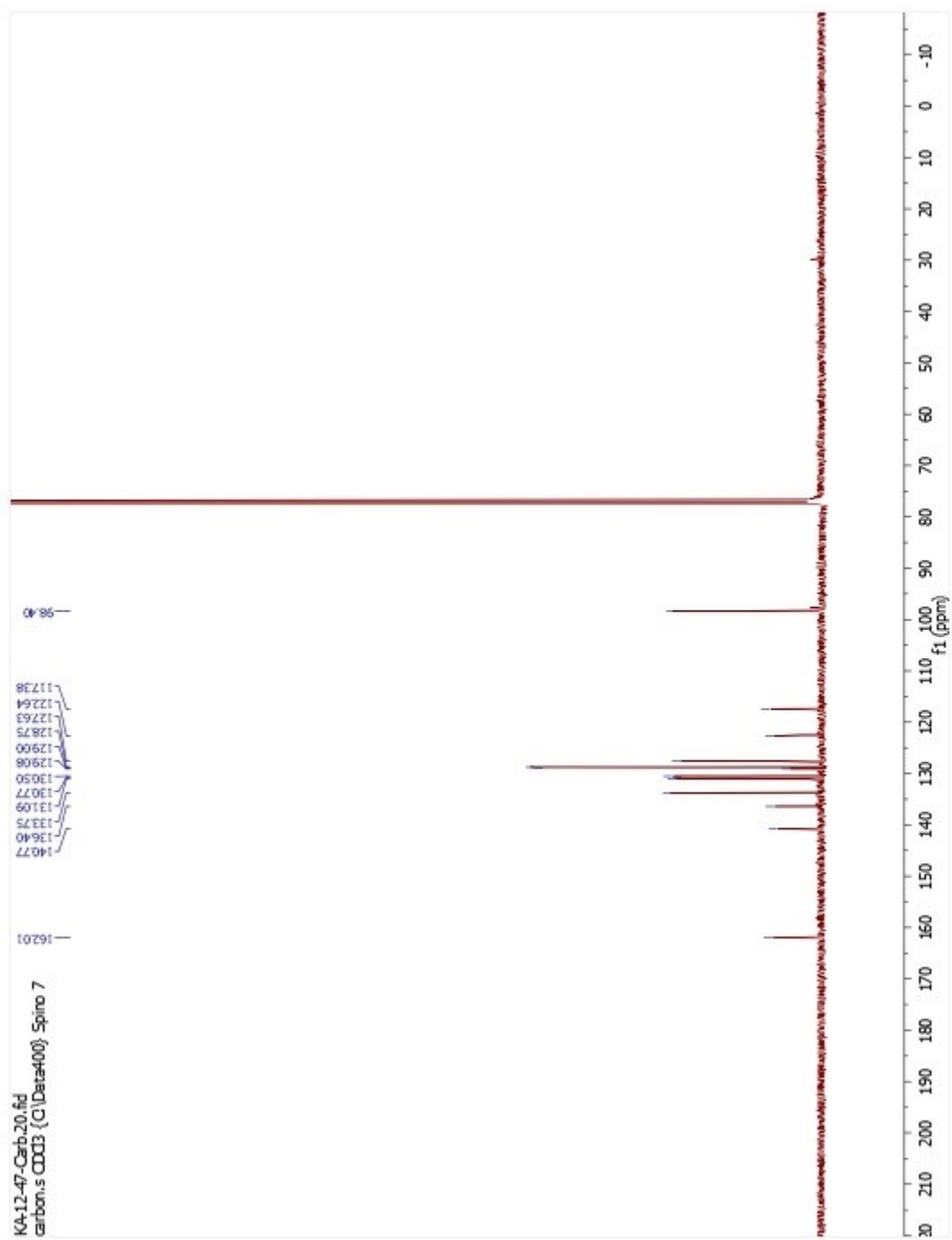
***Ethyl 3-(2-bromophenyl)-3-phenylpropanoate (3.74)***



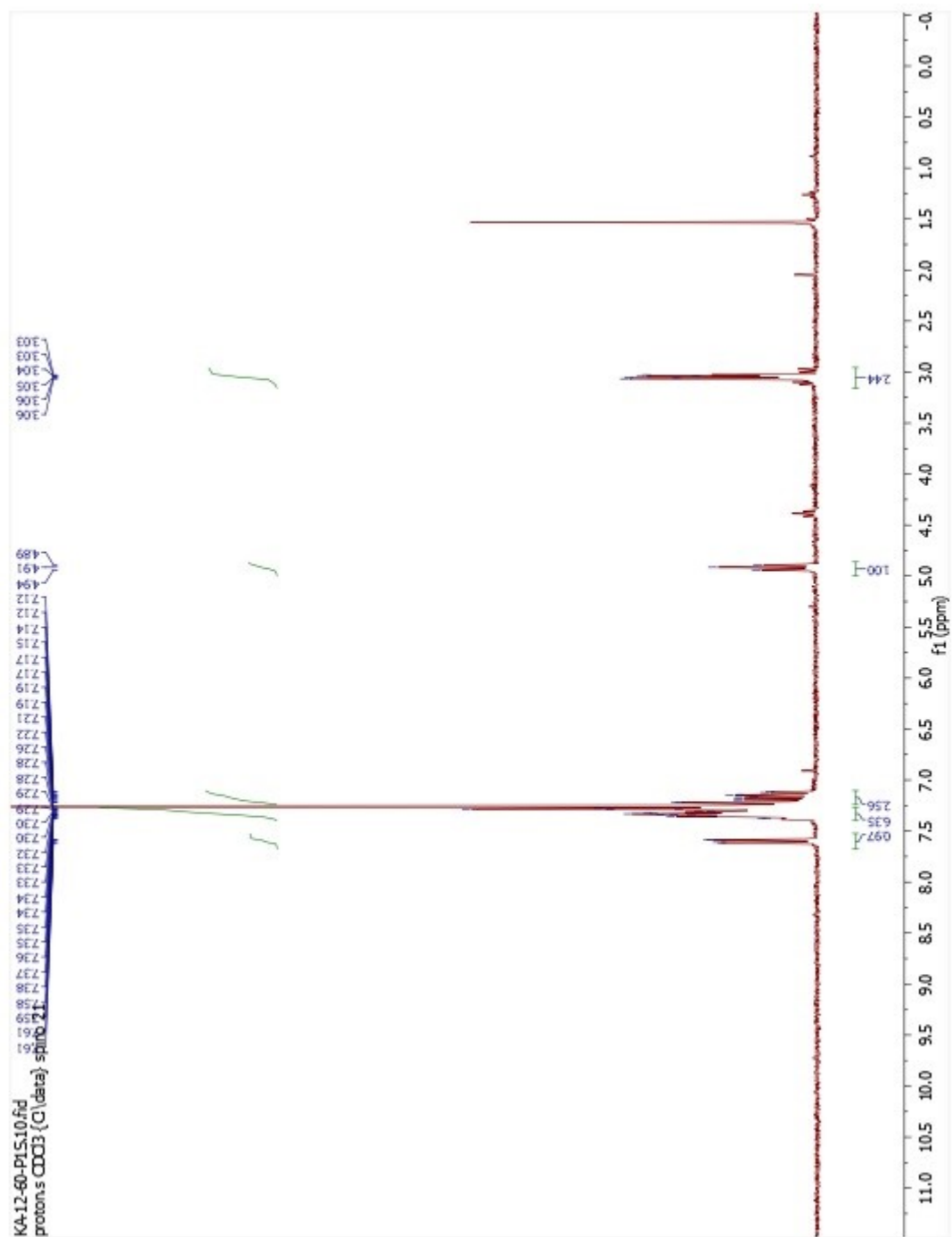
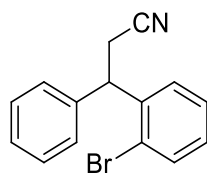


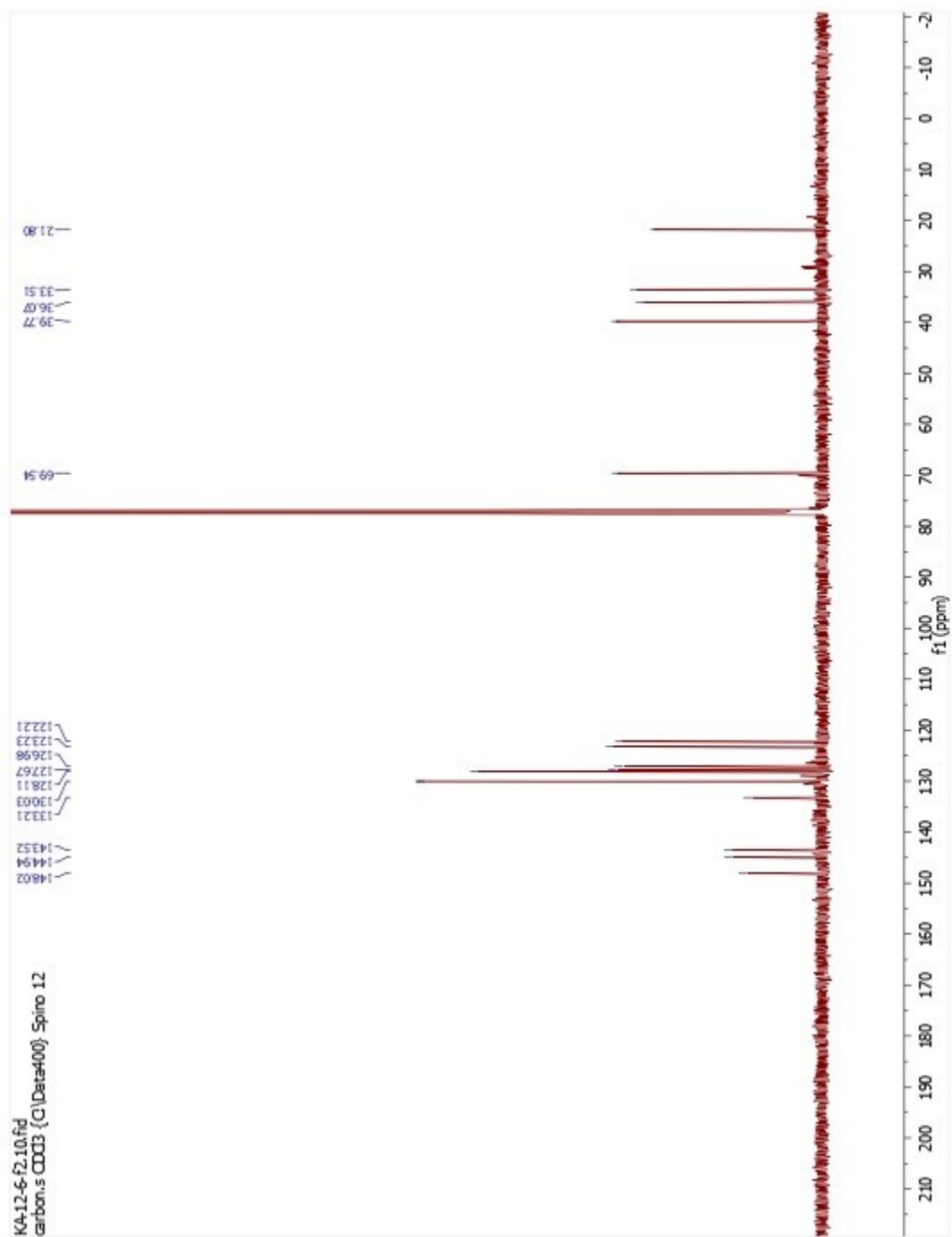
**3-(2-Bromophenyl)-3-phenylacrylonitrile (3.75)**





**3-(2-Bromophenyl)-3-phenylpropanenitrile (3.76)**

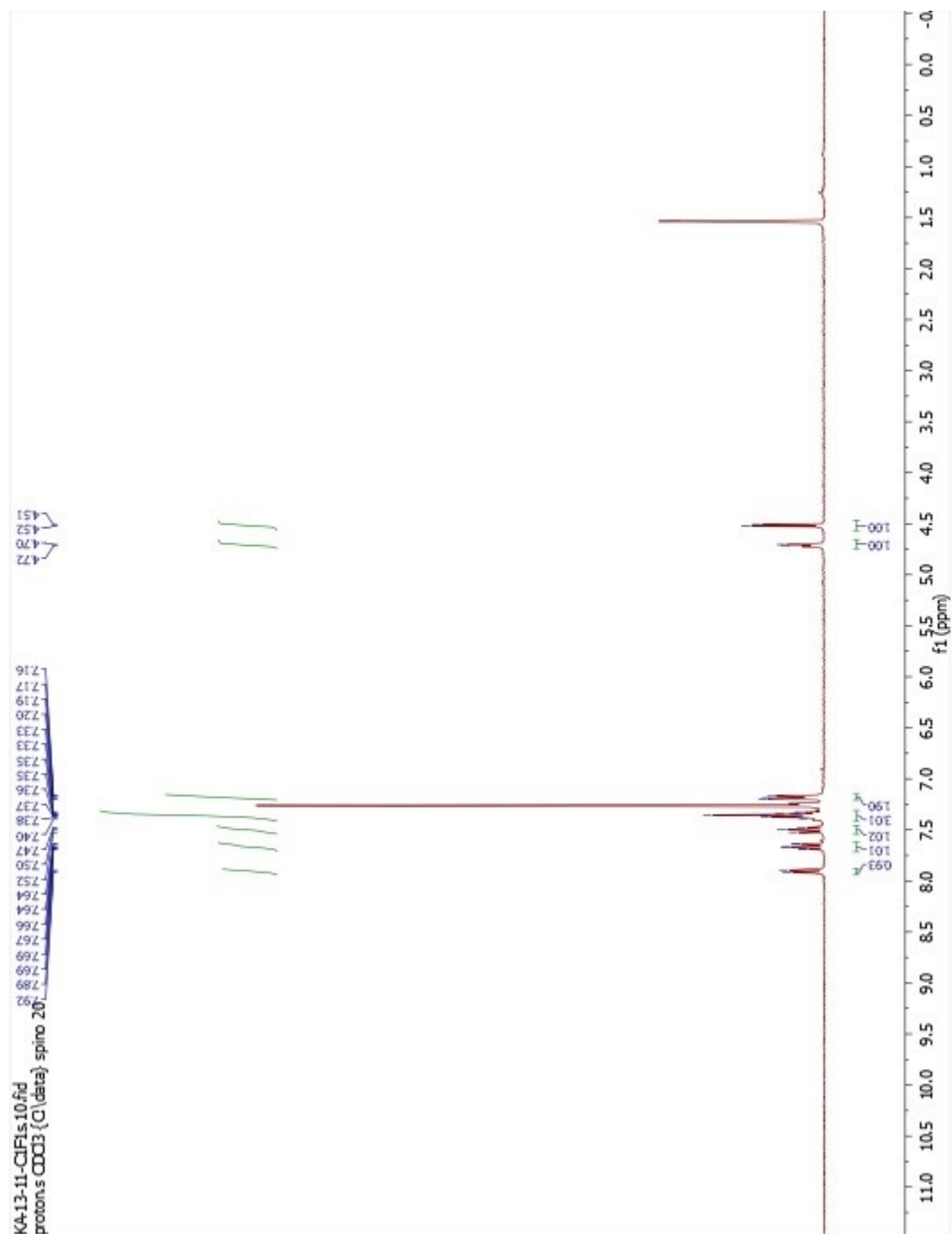
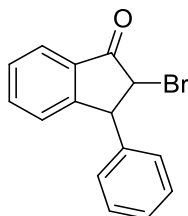




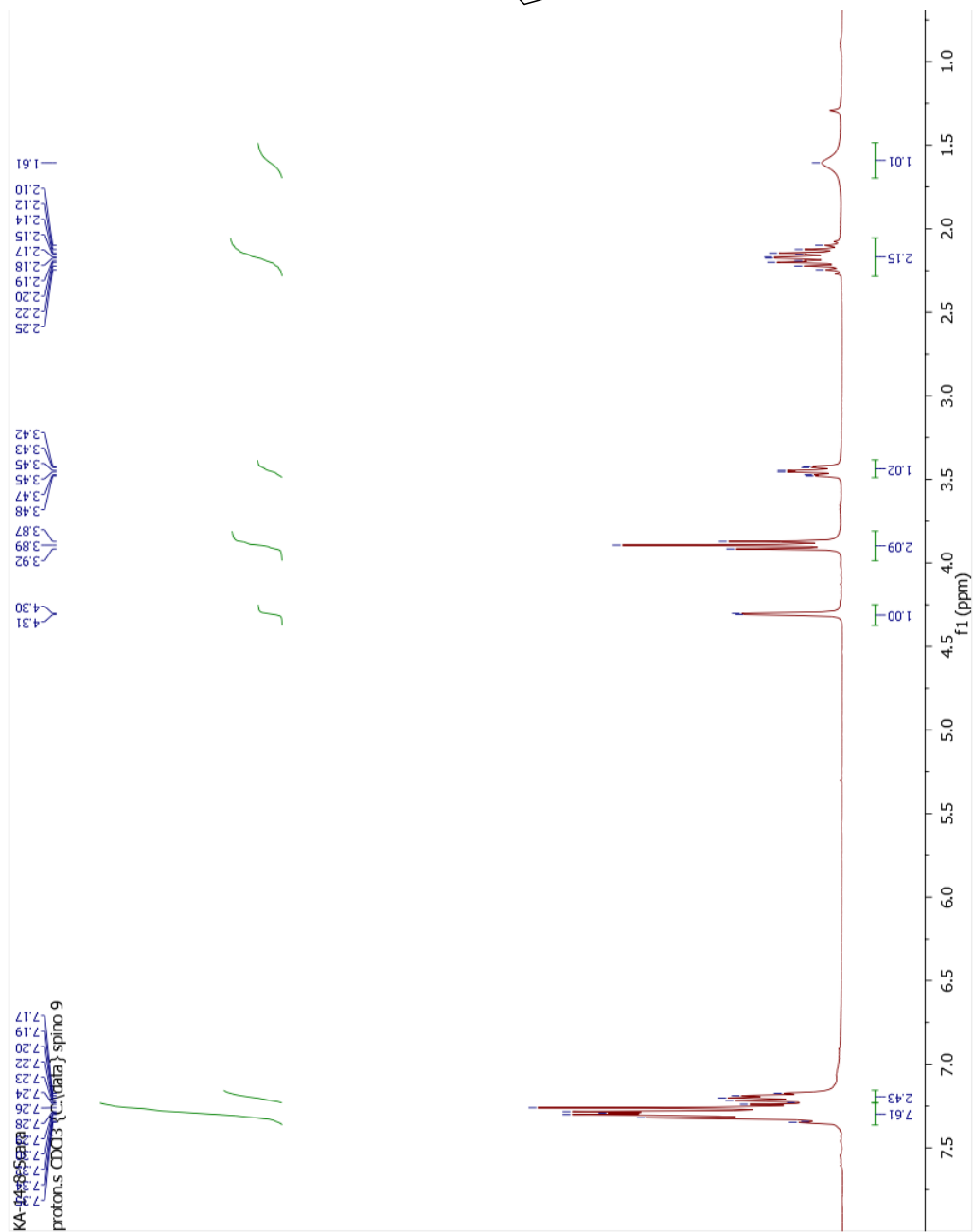
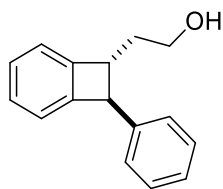


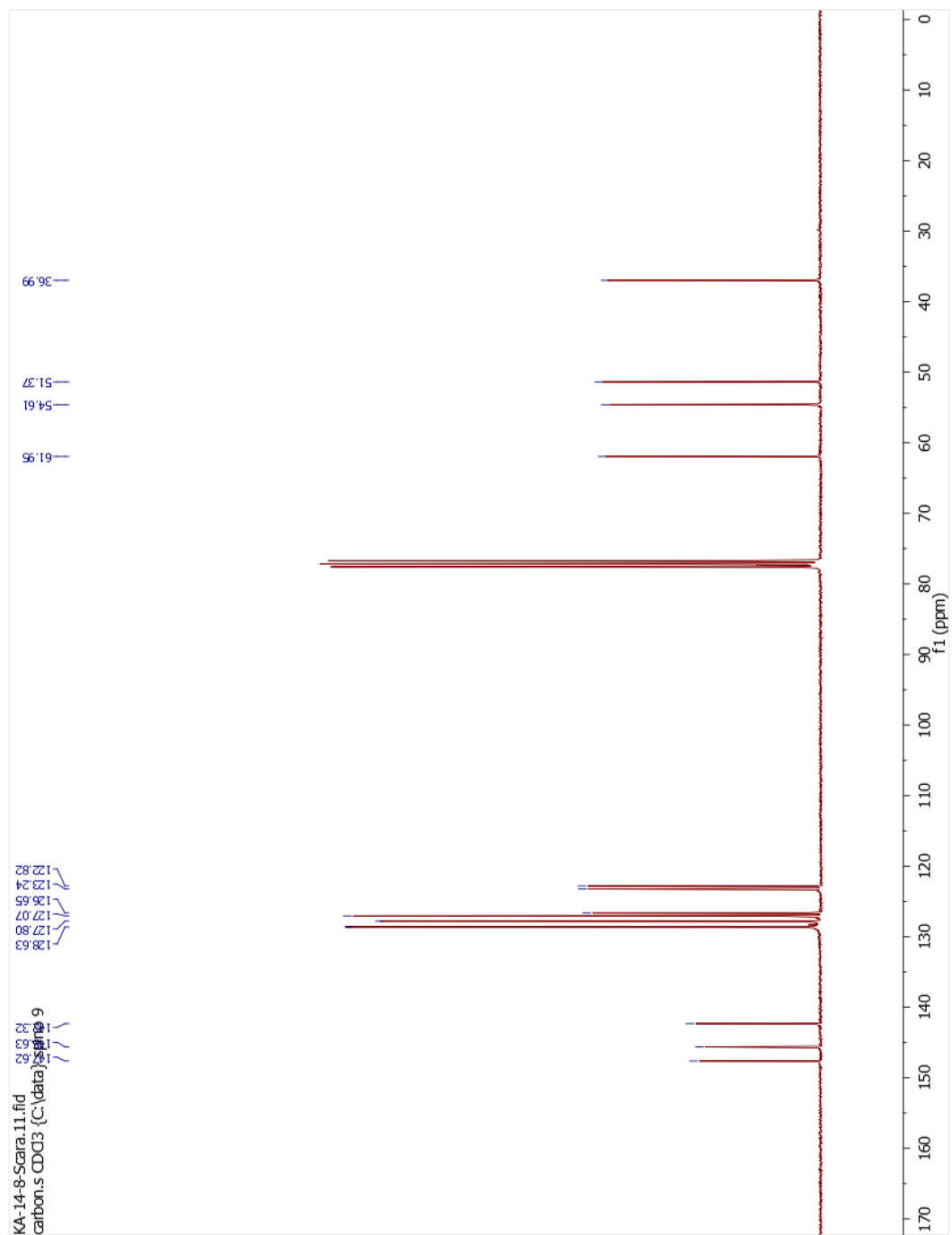


**2-Bromo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (3.87)**

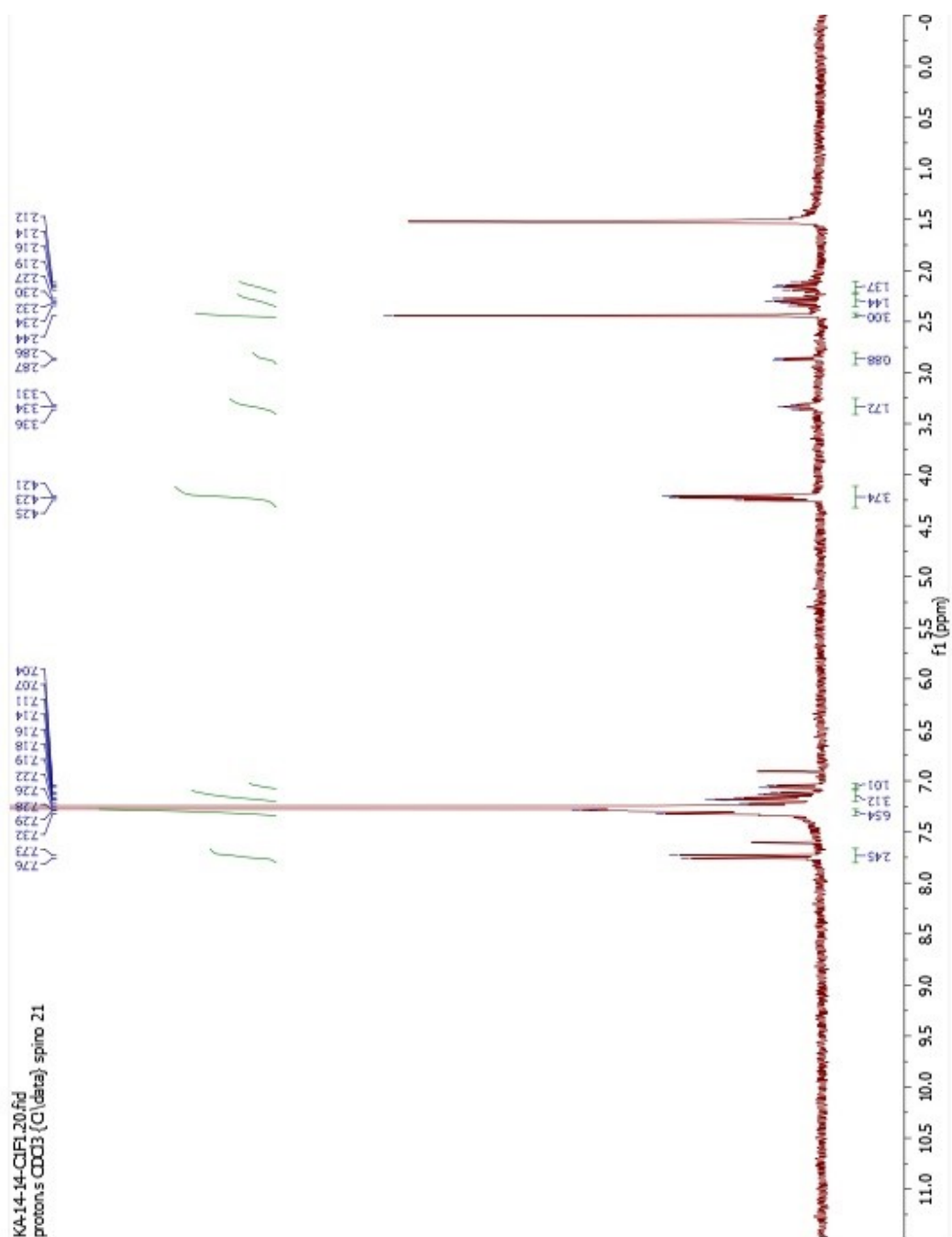
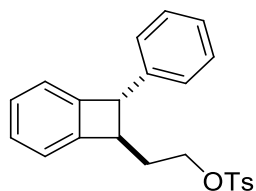


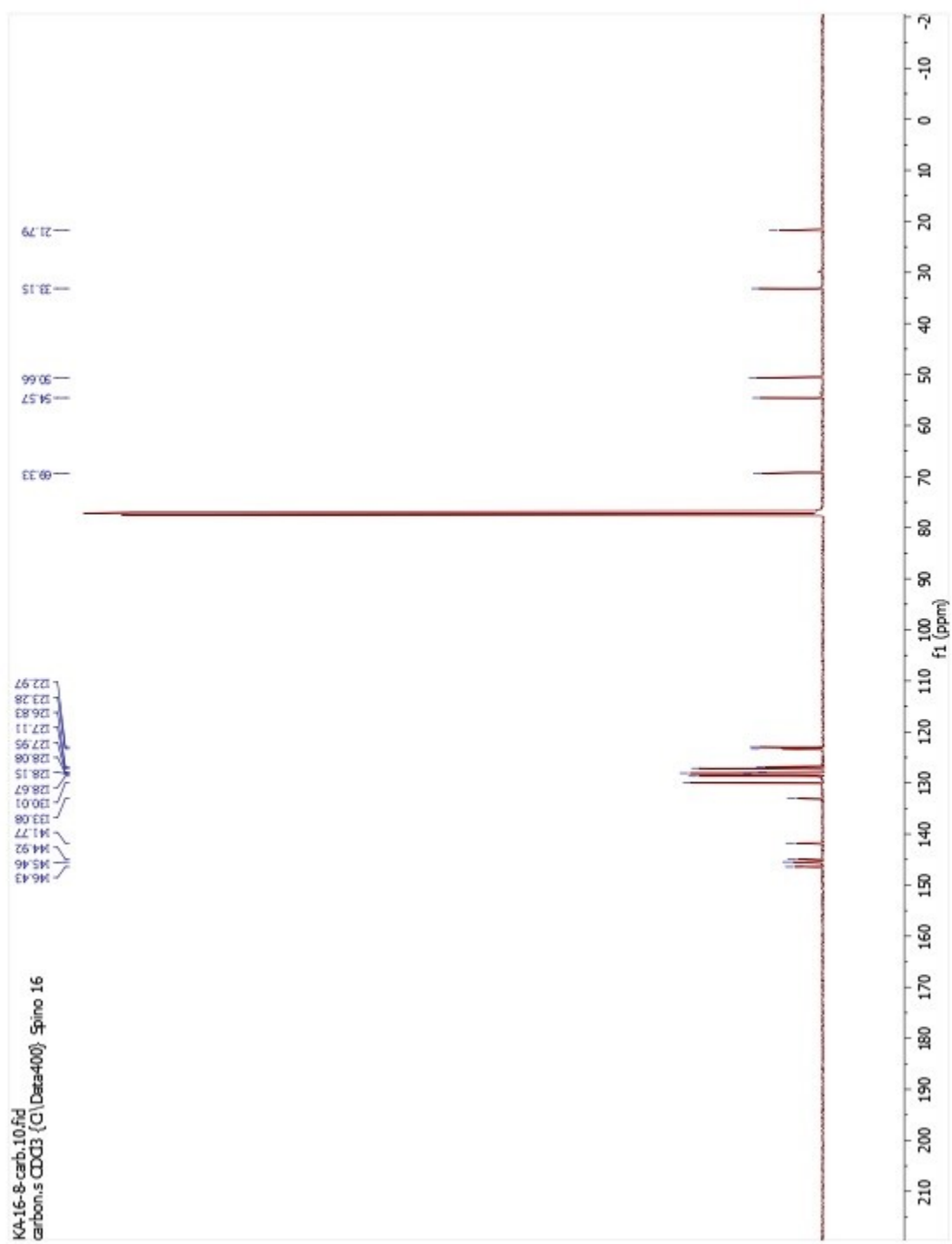
**(±)-2-(2-Phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ol (3.107)**



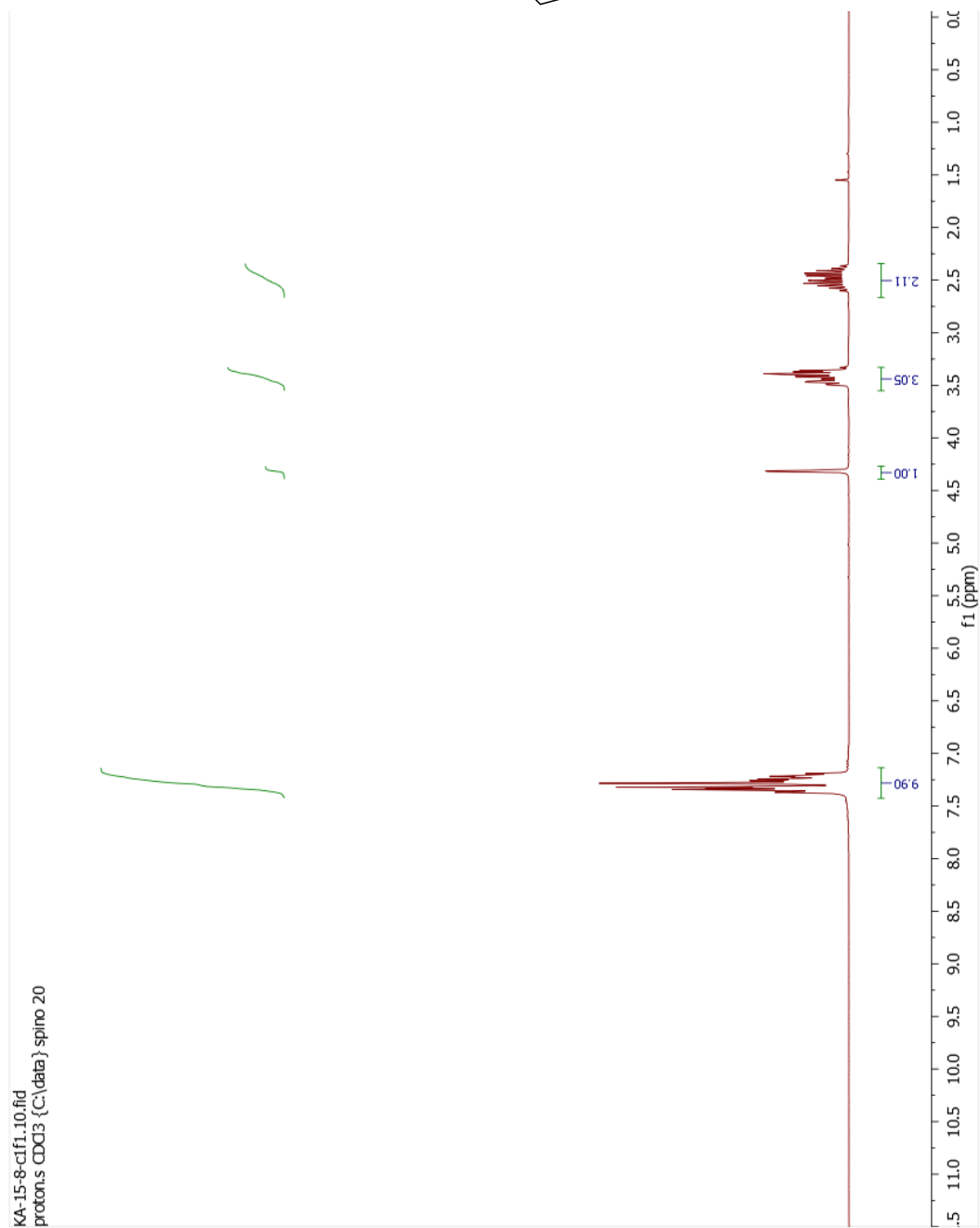
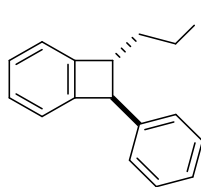


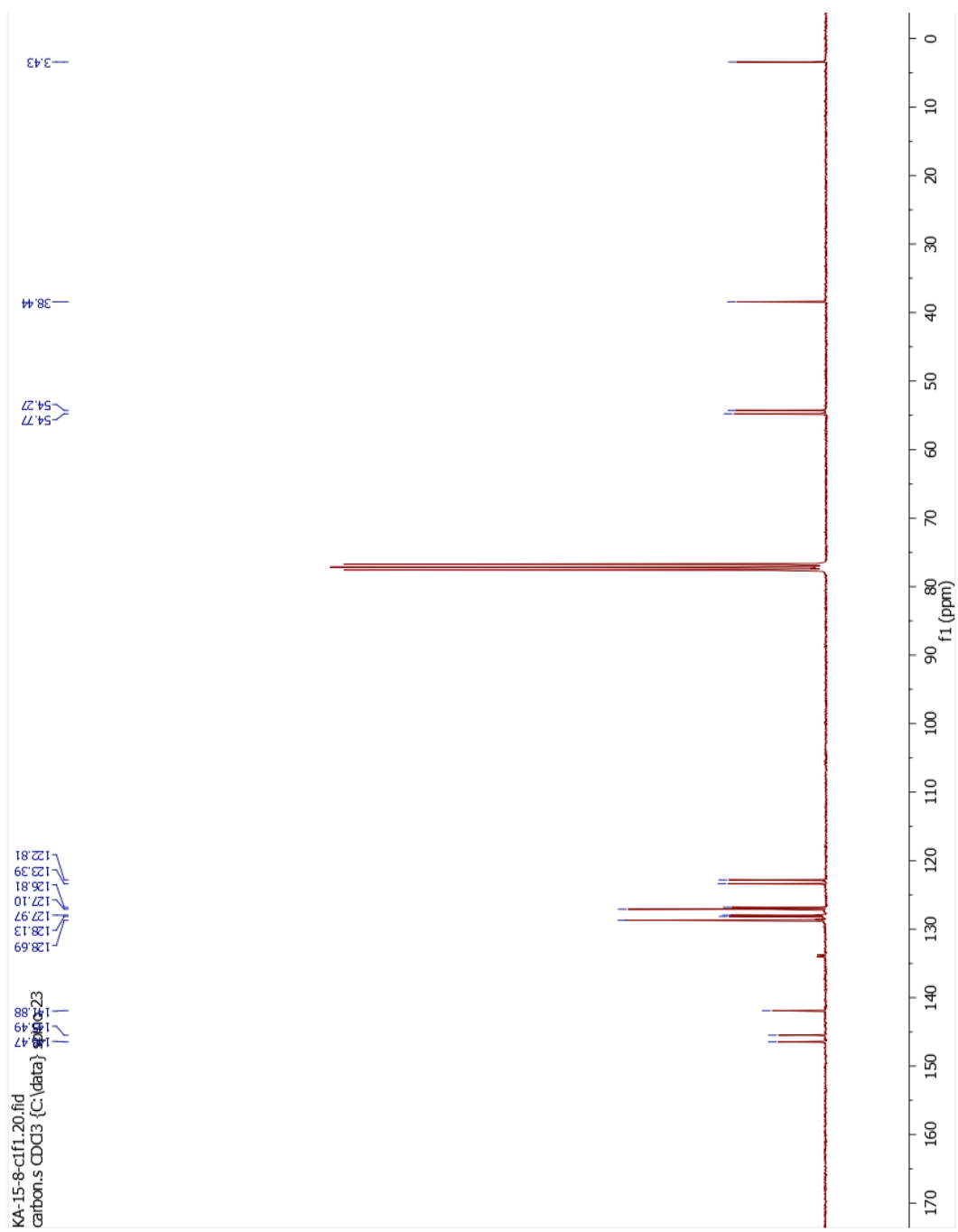
**(±)-2-((1R,2S)-2-Phenyl-1,2-dihydrocyclobutabenzen-1-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonate**  
**(3.109)**





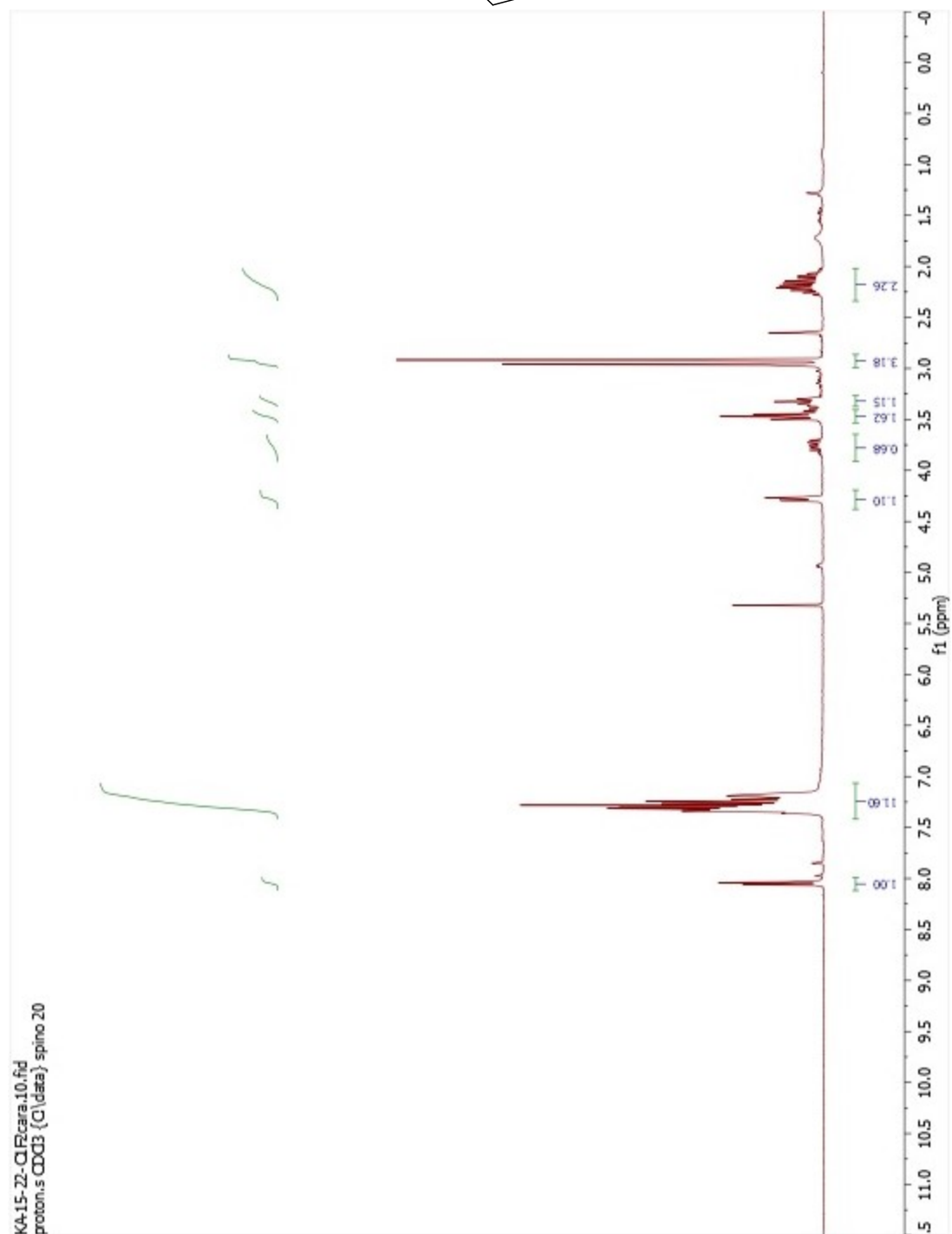
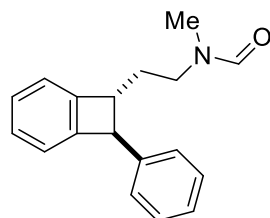
**(±)-2-(2-Phenylbenzocyclobutan-1-yl)-1-iodoethane (3.118)**







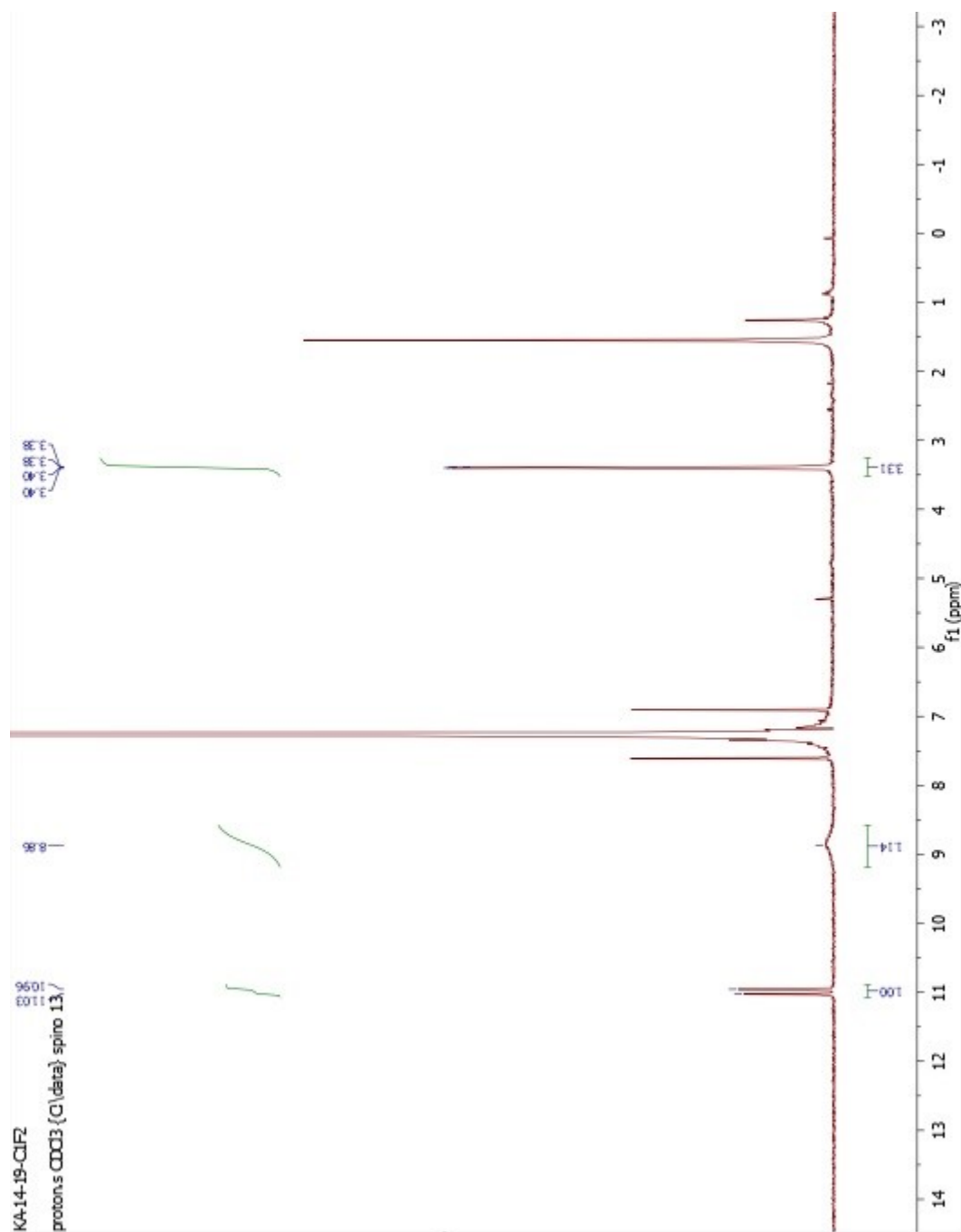
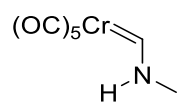
**(±)-N-Methyl-N-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylformamide (3.119)**

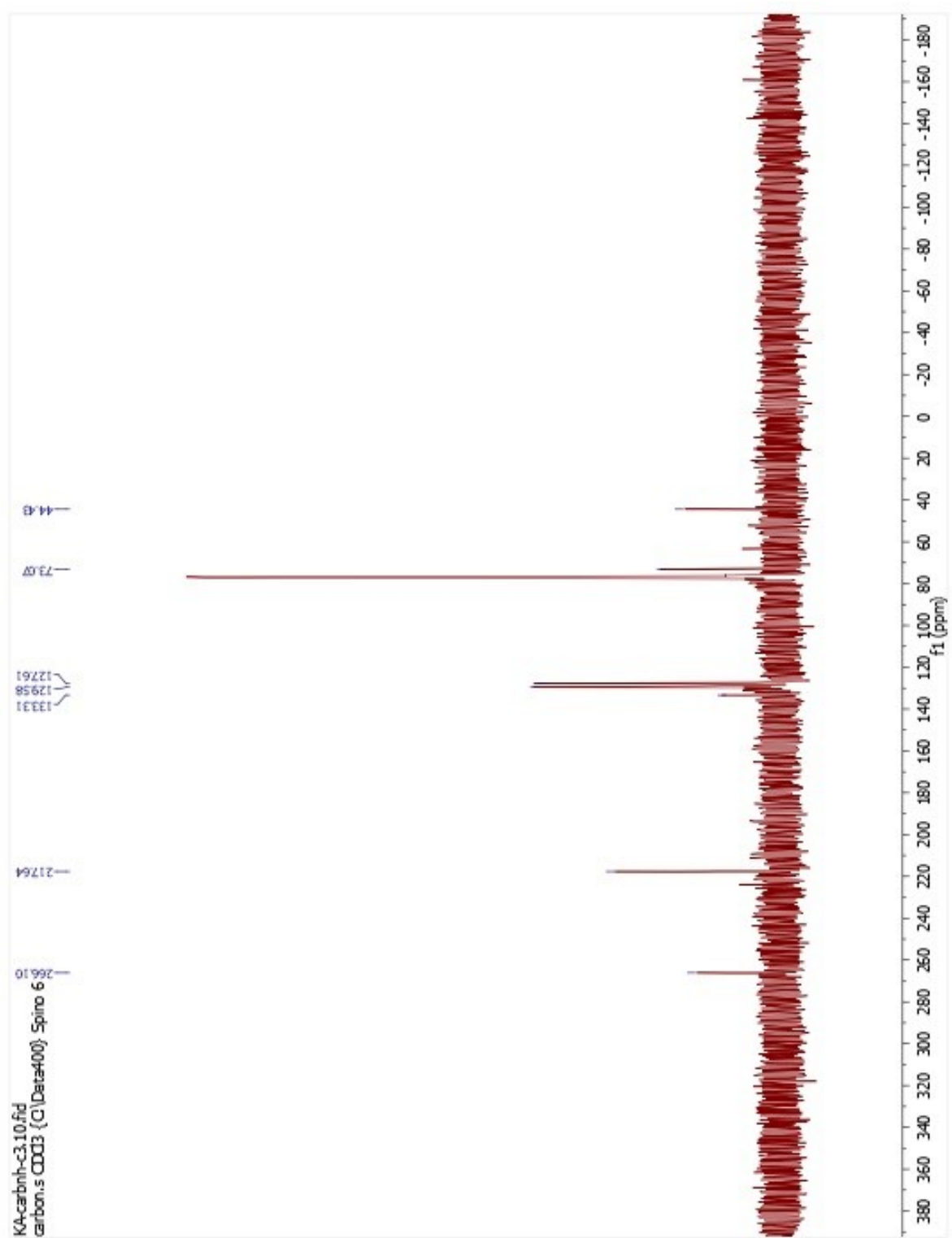




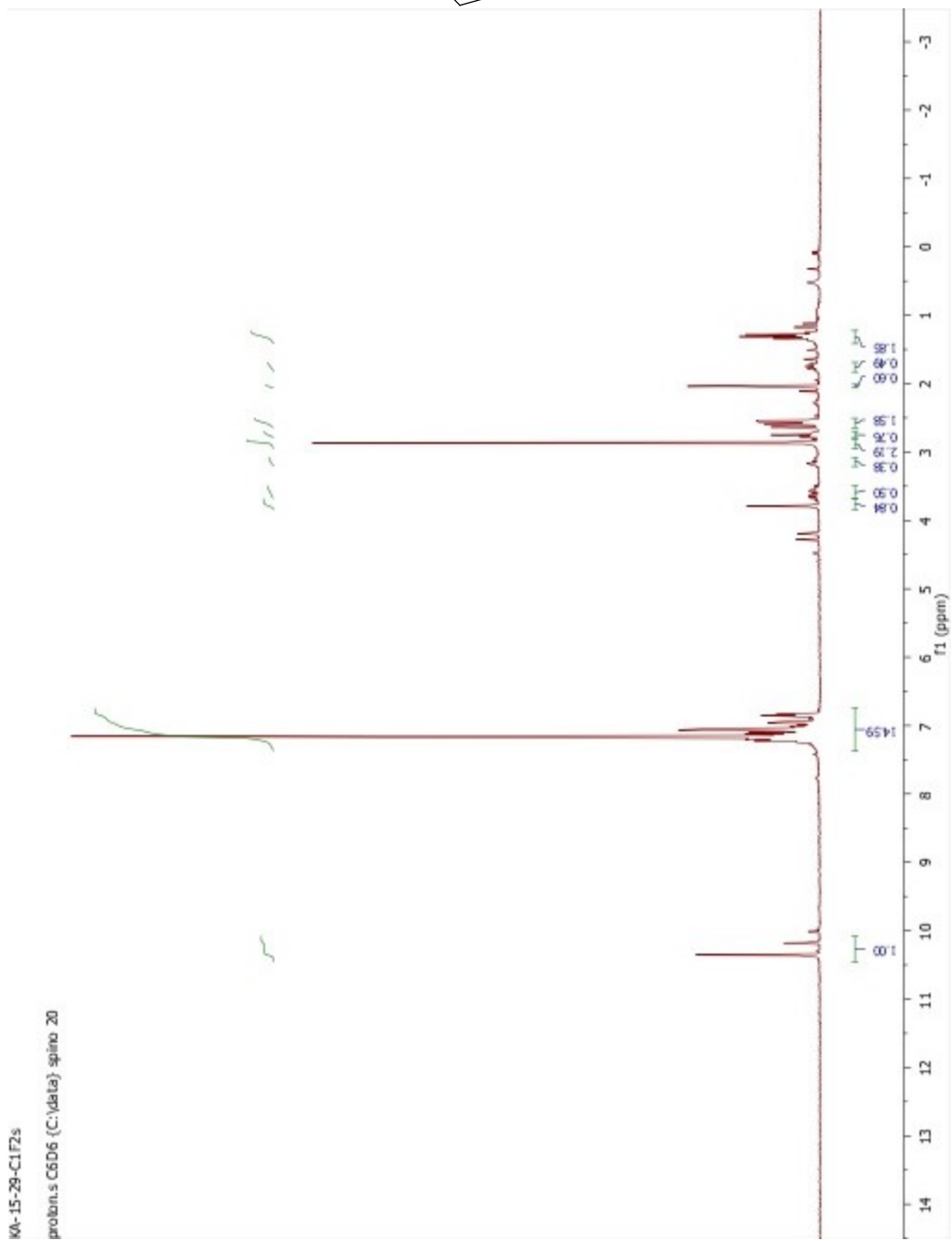
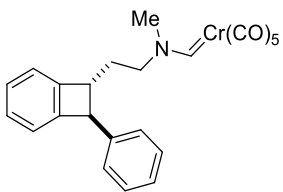
CN(C)C(=O)OSi(C)(C)C

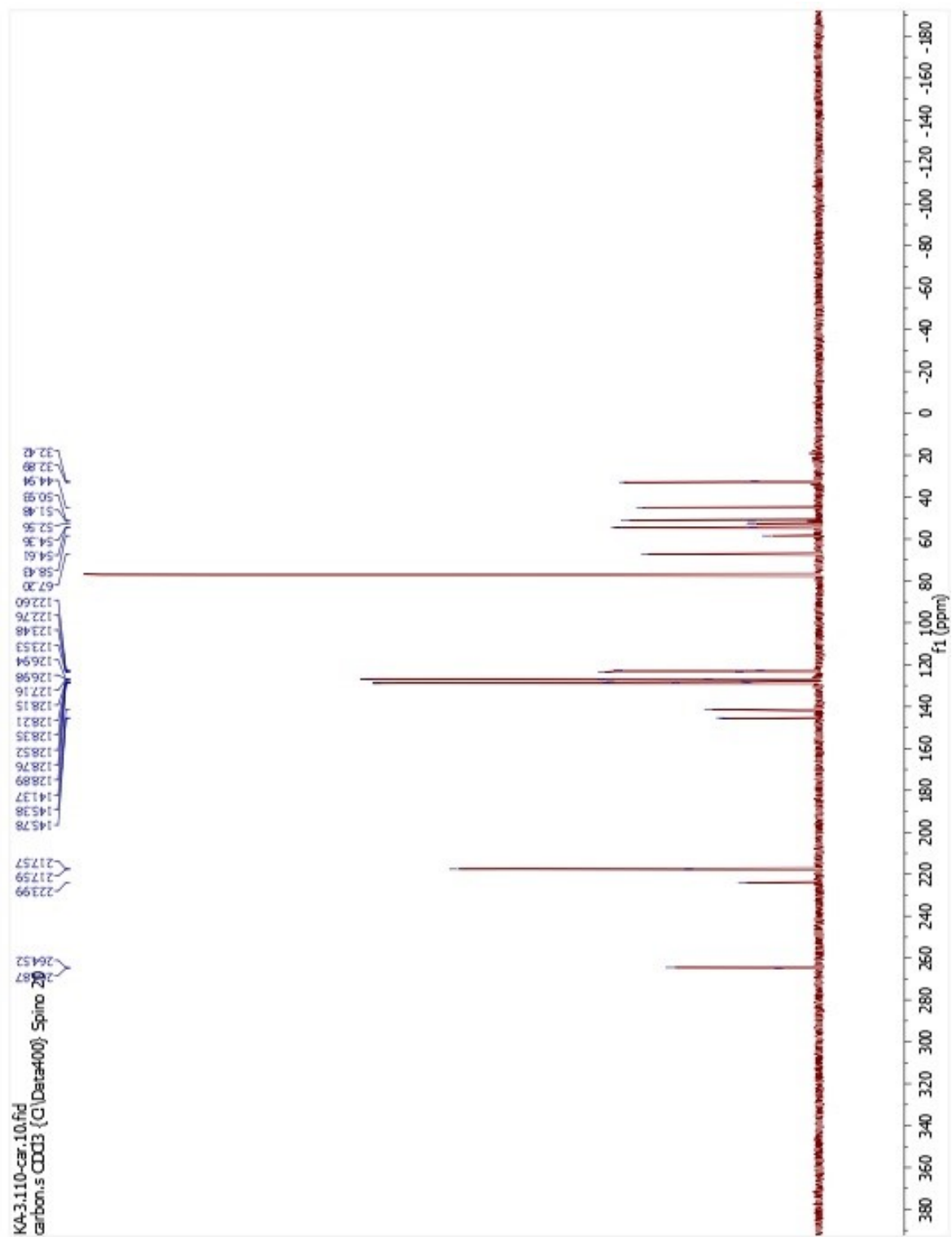
***(E)*-Pentacarbonyl[(*N*-methylamino)methylene]chromium(0) (3.110)**





***(±)-Pentacarbonyl[N-methyl-N-2-(2-phenylbenzocyclobutan-1-yl)ethan-1-ylamino]chromium(0) (3.111)***





- <sup>1</sup> Johnson, A. P.; Luke, R. W. A.; Boa, A. N. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1.* **1996**, 895-906.
- <sup>2</sup> See ref 33 in this thesis.
- <sup>3</sup> Todo, H.; Terao, J.; Watanabe, H.; Kuniyasu, H.; N. *Chem. Commun.*, **2008**, 1332–1334.
- <sup>4</sup> Levy, A.; Cohen, S.; Pogodin, S.; Agranat, I. *Struct. Chem.* **2015**, 26, 1565–1584.
- <sup>5</sup> Wright, B. B.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4175-4180.
- <sup>6</sup> See ref 81 in this thesis.
- <sup>7</sup> Bubb, W.; Sternhell, S.; *Aust. J. Chem* **1976**, 29, 1685–1697.
- <sup>8</sup> Nishikawa, K. et al. *Phytochemistry* **2013**, 96, 223–234.
- <sup>9</sup> Kangani, C. O.; Day, B. W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2645–2648.
- <sup>10</sup> Zaugg, H. E.; Horrom, B. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4488–4490.
- <sup>11</sup> Shinya; T.; Tsukasa; K.; Yuji, Y.; Tetsutaro, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8509–8513.
- <sup>12</sup> Lane, T. H.; Frye, C. L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4890–4891.